



Libro degli abstract

Comunicazioni Libere

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELL'EPILESSIA ED EPILETTOLOGIA NELL'ETÁ ADULTA E ANZIANA

Una nuova scala per predire il rischio di recidiva epilettica a 2 anni dopo la sospensione della terapia anti-crisi

M. Contento¹, B. Bertaccini², M. Biggi³, M. Magliani¹, Y. Failli⁴, M. Paganini⁵, E. Rosati⁵, L. Massacesi¹

¹ Università di Firenze, Dipartimento di Neuroscienze, del Farmaco e della salute del bambino, Firenze

² Università di Firenze, Dipartimento di Statistica, Informatica, Applicazioni "G. Parenti", Firenze

³ Ospedale San Paolo, Centro epilessie, Milano

⁴ Ospedale di Prato Santo Stefano, Reparto di Neurologia, U.S.L. Toscana Centro, Prato

⁵ Azienda ospedaliero universitaria Careggi, Reparto di Neurologia 2, Firenze

Sospendere i farmaci anti-crisi (ASMs) è un importante obiettivo. Il modello di predizione di Lamberink et al.¹ sul rischio di recidiva a due anni dalla sospensione degli ASMs ha mostrato performance inadeguate in un precedente lavoro². Qui proponiamo un metodo per sviluppare una scala con un cut-off chiaro e facilmente applicabile nella pratica clinica per predire il rischio di recidiva a 2 anni dalla sospensione dei farmaci. Le variabili clinico-demografiche ottenute da uno studio retrospettivo su 133 pazienti sono state incorporate in un algoritmo sviluppato ad-hoc. Questo algoritmo valuta ciascuna covariata e ciascun suo possibile peso per determinare la combinazione in grado di produrre la scala con la più alta sensibilità e specificità. Inoltre, genera un valore soglia che divide i pazienti in basso e alto rischio.

L'algoritmo ha progressivamente selezionato le 10 covariate e i loro rispettivi pesi che compongono la scala con la maggior accuratezza: "durata dell'epilessia", "durata del periodo libero da crisi in terapia", "durata del tapering degli ASMs", "ritardo di sviluppo", "età alla sospensione degli ASMs sopra i 50 anni", "sesso", "età alla sospensione degli ASMs sopra i 40 anni", "eziologia strutturale dell'epilessia", "fallimento di precedenti tentativi di sospensione", "età all'esordio delle crisi" (sensibilità=0.86; specificità=0.64). La scala fornisce un cut-off di 5: i pazienti con un punteggio superiore sono ad aumentato rischio di recidiva.

La scala proposta è un metodo basato sui dati che permette lo sviluppo di strumenti con chiari valori soglia facilmente applicabili nella pratica clinica e comprensibili ai pazienti.

Bibliografia

1. Lamberink HJ et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol* 2017;16(7):523-31
2. Contento M et al. Prediction of seizure recurrence risk following discontinuation of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2021 Sep;62(9):2159-2170

Stato epilettico nell'anziano: uno studio retrospettivo real-world

M. Dasara¹, F. Dono¹, G. Evangelista¹, P. Quintieri¹, S. Cipollone¹, C. Corniello¹, M. Romozzi², E. Rollo², F. Anzellotti¹, S. Pollutri¹, R. Agosto¹, S. Consoli¹, S. De Angelis¹, S. Servidei², P. Calabresi², C. Vollono², V. Tommassini¹, S.L. Sensi¹

¹ Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Sciences, "G. d'Annunzio" University of Chieti-Pescara

² Department of Neuroscience, Catholic University of Sacred Heart, Rome Epilepsy Center, IRCCS "A. Gemelli", Rome

Lo Stato Epilettico (SE) è un'emergenza neurologica con una mortalità del 20%. L'SE si può sviluppare a qualsiasi età, anche negli anziani. Le caratteristiche cliniche e gli approcci terapeutici dello SE negli anziani non sono stati ancora esaustivamente esplorati nella letteratura. In questo studio real-world retrospettivo, pazienti con età >75 anni sono stati selezionati tra il 2011 e il 2023 in due centri di terzo livello. Sono state estrapolate informazioni demografiche, cliniche, terapeutiche e categoriali dell'SE (età, semeiologia, eziologia e correlati EEG). A fini prognostici, sono state utilizzate scale valutative quali GCS, STESS, ESE e CARING. 87 pazienti (età media 83 ± 6 ; 28 maschi) sono stati arruolati. La semiologia di SE più frequentemente riscontrata è stata la forma non-convulsiva. I pazienti sono stati trattati con una media di 2.7 ± 1.5 farmaci. Il farmaco di prima linea più utilizzato è stato il Diazepam mentre in seconda linea il levetiracetam, seguito da valproato, fenitoina e lacosamide. 33 pazienti hanno sviluppato un SE refrattario e 32 sono morti. Rispetto ai sopravvissuti, i pazienti morti per SE mostravano maggiori comorbidità cardiache ($p=0.03$). La refrattarietà non è stata predittiva di mortalità ($r=0.21$). Le scale STESS ($p=0.002$), EMSE ($p=0.01$) e CARING ($p=0.01$) sono risultate valide a predire la sopravvivenza. L'SE è associato a maggiore mortalità negli anziani. Il trattamento consiste nell'utilizzo di benzodiazepine e farmaci anti-crisi, gli anestetici sono meno utilizzati. Anche nella popolazione anziana, le scale STESS, EMSE, GCS e CARING hanno una buona affidabilità come predittori di outcome di sopravvivenza.

Bibliografia

1. E. Trinka, L. J. Rainer, C. A. Granbichler, G. Zimmermann, and M. Leitinger, "Mortality, and life expectancy in Epilepsy and Status epilepticus—current trends and future aspects," *Frontiers in Epidemiology*, vol. 3, Feb. 2023, doi: 10.3389/FEPID.2023.1081757.
2. F. Minicucci et al., "Management of status epilepticus in adults. Position paper of the Italian League against Epilepsy," 2020, doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106675.

Scarsa evidenza di efficacia del levetiracetam nella popolazione pediatrica: studio di coorte osservazionale affiancato a revisione sistematica della letteratura

E.M. Presotto^{1,2}, E.P. Dalmazio², S. De Masi^{1,2}, R. Guerrini^{1,2}, S. Balestrini^{1,2}

¹Neurologia Pediatrica, Centro di Eccellenza Neuroscienze, AOU "A. Meyer" IRCCS, Firenze

²Università degli Studi di Firenze

Studio di coorte, osservazionale, retrospettivo con lo scopo di valutare efficacia del levetiracetam (LEV) nella popolazione pediatrica, a confronto con valproato (VPA). I seguenti outcome sono stati valutati a intervalli periodici fino a 20 mesi dall'introduzione della terapia: tasso responders ($\geq 50\%$), riduzione in frequenza delle crisi, completa libertà da crisi, tasso di ritenzione. Abbiamo incluso 324 soggetti (181 femmine, età mediana all'inizio della terapia: 6,7 anni), con epilessia focale (41,3%), generalizzata (48,5%), combinata (4%) e indeterminata (6,2%).

Tra i pazienti trattati con LEV, 53 su 197 (26,9%) hanno avuto una riduzione delle crisi $\geq 50\%$, di cui 38 (19%) seizure-free, mentre tra i soggetti trattati con VPA, 56 su 127 (44,1%) hanno ridotto le crisi $\geq 50\%$, di cui 35 pazienti (27,6%) seizure-free. I risultati ci indicano che il valproato è significativamente superiore al levetiracetam sia per ottenere libertà dalle crisi ($p=0,000$) che il controllo delle crisi ($p=0,001$).

Nella revisione della letteratura abbiamo incluso 660 articoli (su 3425 risultati) di cui 42 (6%) classificabili come livello di evidenza I o II (Classificazione AAN), 161 (24%) di livello III e 457 (70%) di livello IV. Tra gli studi di livello I/II, 22 mostrano il LEV come efficace o non inferiore a placebo o altro farmaco, mentre 20 articoli non mostrano un'efficacia del LEV a confronto con il placebo o con altri farmaci.

In contrasto con l'elevato utilizzo del levetiracetam in varie forme di epilessia in età pediatrica, non abbiamo riscontrato una significativa evidenza di efficacia nella nostra casistica né in letteratura.

Bibliografia

1. Marson, A., & SANAD II collaborators (2021). The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2021 May 15;397(10287):1808]. *Lancet*. 2021;397(10282):1363-1374. doi:10.1016/S0140-6736(21)00247-6
2. Trinka E., et al.; KOMET Study Group. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Oct;84(10):1138-47. doi: 10.1136/jnnp-2011-300376. Epub 2012 Aug 29. PMID: 22933814.

Possibile ruolo dei microRNA come biomarcatori nell'epilessia: studio prospettico pediatrico

L. Salimbene¹, M. Trivisano¹, M. Mercier¹, C. Calabrese¹, C. Filosomi¹, F. Vigeveno², N. Specchio¹

¹ Neurologia dell'epilessia e disturbi del movimento, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

² Dipartimento di Neuroriabilitazione, Ospedale San Raffaele, IRCCS, Roma

L'epilessia è il disturbo neurologico cronico più comune nei bambini, e può sottendere diverse cause eziologiche (1). La diagnosi di epilessia si basa principalmente sulla correlazione di dati clinici, elettrofisiologici e radiologici; in alcuni casi l'eziologia rimane sconosciuta. Circa il 30% dei pazienti epilettici diventano farmacoresistenti (2). L'espressione genica post-trascrizionale è regolata da una classe di piccoli RNA non codificanti conosciuti come microRNA (miRNA). Negli ultimi anni, sono stati studiati in qualità di potenziali biomarcatori dell'epilessia, agendo come regolatori del processo di epilettogenesi e facilitando il mantenimento e il progresso della condizione epilettica (3).

L'obiettivo dello studio è stato determinare l'utilizzo dei miRNA come strumenti diagnostici e prognostici dell'epilessia. Sono stati arruolati prospetticamente 122 pazienti pediatrici seguiti per epilessia presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma e 29 controlli sani. Utilizzando la RT-PCR, abbiamo determinato l'espressione nel siero di quattro miRNA associati all'epilessia (miR-15a-5p, miR-106b-5p, miR-146a-5p, miR-152-3p). I pazienti con epilessia, confrontati con il gruppo di controllo, hanno mostrato livelli significativamente più alti dei quattro miRNA. Il miR-146a-5p ha mostrato dosaggi maggiori nei pazienti con epilessia strutturale rispetto a quelli con eziologia genetica ($p=0.014$). I pazienti con crisi epilettiche ricorrenti hanno presentato livelli più elevati di miR-106b-5p e miR-15a-5p rispetto ai pazienti con crisi sporadiche o liberi da crisi ($p=0.017$ e $p=0.004$, rispettivamente).

Tutti e quattro miRNA studiati hanno mostrato livelli sierici più elevati nei pazienti epilettici *versus* controlli sani. Il miR-146a-5p potrebbe essere utile per distinguere tra eziologia strutturale e genetica, i miR-106b-5p e miR-15a-5p biomarcatori per l'epilessia farmacoresistente.

Bibliografia

1. Camfield, P., & Camfield, C. (2015). Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*, 17(2), 117–123. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0736>
2. Kwan, P., & Brodie, M. J. (2000). Early identification of refractory epilepsy. *The New England journal of medicine*, 342(5), 314–319. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420503>
3. Wang, J., Yu, J. T., Tan, L., Tian, Y., Ma, J., Tan, C. C., Wang, H. F., Liu, Y., Tan, M. S., Jiang, T., & Tan, L. (2015). Genome-wide circulating microRNA expression profiling indicates biomarkers for epilepsy. *Scientific reports*, 5, 9522. <https://doi.org/10.1038/srep09522>

Decorso clinico e trattamento di una coorte di pazienti con sospetta epilessia associata ad autoimmunità sieronegativa

A. Stabile¹, F. Deleo¹, C. Pastori¹, R. Di Giacomo¹, G. Didato¹, F. Andreetta², F.M. Doniselli³, V. Cuccarini³, E. Visani¹, M. de Curtis¹

¹ Epilettologia Clinica e Sperimentale, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

² Neurologia IV – Neuroimmunologia e Malattie Neuromuscolari, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

³ Neuroradiologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

L'epilessia associata ad autoimmunità (AAE) definisce una predisposizione cronica alle crisi dovuta a una risposta autoimmune e/o una alterazione strutturale cerebrale. Alcuni pazienti con AAE non hanno autoanticorpi. I farmaci anticrisi (ASMs) e l'immunoterapia esercitano un effetto limitato nell'AAE^{1,2}. Lo studio descrive le caratteristiche e la gestione di una coorte di pazienti con sospetta AAE sieronegativa.

Abbiamo analizzato retrospettivamente i pazienti con sospetta AAE sieronegativa seguiti tra il 2009-2024. Una etiologia immune è stata ipotizzata quando l'Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy (APE2) score² era ≥ 4 . Tutti i pazienti hanno follow-up ≥ 1 anno dopo l'immunoterapia.

Dei 12 pazienti reclutati, 10 avevano crisi focali, 7/12 con evoluzione tonico-clonica, a incidenza plurisettimanale (6/12), farmacoresistenti (7/12). L'analisi liquorale mostrava iperproteinorachia (6/12), pleiocitosi (1/12) e bande oligoclonali (6/12). La RM encefalo documentava un coinvolgimento temporale mesiale in 11/12 ed extratemporale in 3/12. Il punteggio APE2 mediano era 6.5 (IQR 4.75-7.25). Tutti i pazienti ricevevano metilprednisolone ev, in 11/12 seguito da prednisone orale. Sono state anche impiegate immunoglobuline ev (3/12), plasmaferesi (1/12) e ciclofosfamide (1/12). All'ultimo follow-up, 2/12 pazienti riferivano crisi. La VEEG documentava crisi non riconosciute solo in 1/12. La RM era stazionaria in 9/12, mentre mostrava un coinvolgimento temporale controlaterale in 1/12, un'atrofia extratemporale in 1/12 e la normalizzazione in 1/12. Sette pazienti continuavano l'immunoterapia, mentre 5/12 assumevano solo ASMs. I pazienti con sospetta AAE sieronegativa presentano un quadro eterogeneo. Nella nostra coorte i ASMs e l'immunoterapia hanno portato alla libertà dalle crisi nel 75% dei casi.

Bibliografia

1. Steriade C. et al. *Epilepsia* 2020; 61:1341-1351
2. Dubey D. et al. *Epilepsia* 2019; 60:367-369

Lo studio quantitativo pet-fdg nella diagnosi delle encefaliti autoimmuni (PEA)

S. Beretta¹, F.E. Pozzi¹, L.M. Jonghi-Lavarini², V. Cerina³, S. Morzenti², A. Giglio¹, E. De Bernardi³, C. Crivellaro², G. Basso³, L. Guerra², C. Landoni², C. Ferrarese¹

¹ SC Neurologia, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza

² SC Medicina Nucleare, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza

³ Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca

Le encefaliti autoimmuni (EA) vengono diagnosticate secondo i criteri di Graus¹, basati sulle caratteristiche cliniche, liquorali e di RMN encefalo. Sebbene la PET cerebrale non rientri nei criteri diagnostici, le alterazioni metaboliche sono comuni in queste malattie². Lo studio PEA ha l'obiettivo di investigare lo studio quantitativo PET-FDG nella diagnosi delle EA.

Lo studio PEA è uno studio retrospettivo multi-centrico (6 centri in Italia). Vengono di seguito presentati i risultati preliminari del centro coordinatore (Monza), ulteriori risultati saranno disponibili entro la data del congresso. Il pattern metabolico PET-FDG cerebrale di un gruppo di pazienti con EA, sia con anticorpi identificati che sieronegativi, è stato paragonato ad un gruppo di 158 soggetti sani (controlli). L'analisi è svolta tramite statistical parametrical mapping (SPM12), per identificare le regioni anatomiche che risultano statisticamente ipermetaboliche oppure ipometaboliche nel gruppo EA rispetto ai controlli.

Nei primi 11 pazienti analizzati, il gruppo dei pazienti con EA ha presentato un significativo ipermetabolismo PET-FDG dei gangli della base bilateralmente, rispetto ai controlli ($p < 0.05$ corretta per family-wise error rate con soglia a 100 voxels). Una simulazione che includeva l'ipermetabolismo dei gangli della base, valutato con analisi PET quantitativa, tra i criteri diagnostici delle EA ha migliorato l'affidabilità diagnostica sia per i casi LGI-1 ($n = 5$) che non-LGI-1 ($n = 6$).

La valutazione quantitativa dell'ipermetabolismo PET-FDG dei gangli della base può contribuire ad una diagnosi e terapia precoce dei pazienti con EA, incluso pazienti sieronegativi.

Bibliografia

1. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391-404
2. Bordonne M, Chawki MB, Doyen M, Kas A, Guedj E, Tyvaert L, et al. Brain 18F-FDG PET for the diagnosis of autoimmune encephalitis: a systematic review and a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(12):3847-58

Libertà da crisi e sospensione della terapia in pazienti affetti da epilessia generalizzata idiopatica: revisione di una coorte afferente al Centro Epilessia di un IRCCS

D.G. Curti^{1,2,4}, A. Bellini^{1,2}, M. Cursi², F. Minicucci², G. Cecchetti^{1,4}, G. Fanelli^{1,2}, M. Filippi^{1,4}

¹ Unità di Neurologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

² Servizio di Neurofisiologia Clinica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

³ Neuroimaging Research Unit, Divisione di Neuroscienze, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

⁴ Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Le epilessie generalizzate idiopatiche colpiscono una popolazione giovane ed attiva e spesso risultano ben controllate dai farmaci anticrisi (ASM). Le decisioni relative alla sospensione della terapia sono, quindi, oggetto frequente di discussione tra neurologo e paziente. Lo studio si proponeva di valutare la probabilità di raggiungere la libertà da crisi e di sospendere la terapia, tentando di identificare predittori di successo.

Revisione retrospettiva di pazienti adulti afferenti tra il 2002 ed il 2024 al Centro Regionale Epilessia IRCCS Ospedale San Raffaele (dati demografici, anamnestici relativi ad età d'esordio, storia di malattia, tipologia di crisi, familiarità, farmaci sperimentati, reperti EEG, outcome in termini di libertà da crisi e successo alla eventuale sospensione).

Identificati 322 pazienti (M 40.37%), età media 30 anni, età esordio 16 aa, 1.95 ASM sperimentati, 23% in politerapia, 16% familiarità positiva, 6% anamnesi positiva per CF e 9% per CAE. Il tipo principale di crisi è risultato: GTCS nel 55%, crisi miocloniche 34%, assenze 16%, mioclonie palpebrali 2%. Il 76.59% ha raggiunto la seizure freedom (predittori positivi: familiarità, esordio più tardivo, precoce risposta ASM e minor numero ASM testati, GTCS come crisi più frequenti, minore frequenza critica). 64 pazienti hanno tentato sospensione, età media 25 aa (successo 28.12%; predittori: GTCS, precoce libertà da crisi; all'EEG predittori negativi: polipunte, fotosensibilità, sensibilità all'HP, peggioramento EEG in corso di riduzione).

Nella nostra serie la probabilità di raggiungere la libertà da crisi e mantenerla alla sospensione della terapia paiono un poco meno incoraggianti rispetto ai dati di letteratura, verosimilmente per la tipologia di Istituto, che accoglie spesso pazienti più gravi rispetto ad ambulatori territoriali. L'identificazione di predittori di successo può essere utile nel guidare le scelte di neurologo e paziente.

Bibliografia

1. Komatsubara T, Kobayashi Y, Hiraiwa A, Magara S, Hojo M, Ono T, Okazaki K, Fukuda M, Tohyama J. Recurrence rates and risk factors for seizure recurrence following antiseizure medication withdrawal in adolescent patients with genetic generalized epilepsy. *Epilepsia Open*. 2022 Jun;7(2):332-343
2. Stevelink R, Al-Toma D, Jansen FE, Lamberink HJ, Asadi-Pooya AA, Farazdaghi M, Cação G, Jayalakshmi S, Patil A, Özkara Ç, Aydın Ş, Gesche J, Beier CP, Stephen LJ, Brodie MJ, Unnithan G, Radhakrishnan A, Höfler J, Trinka E, Krause R; EpiPGX Consortium; Irelli EC, Di Bonaventura C, Szaflarski JP, Hernández-Vanegas LE, Moya-Alfaro ML, Zhang Y, Zhou D, Pietrafusa N, Specchio N, Japaridze G, Beniczky S, Janmohamed M, Kwan P, Syvertsen M, Selmer KK, Vorderwülbecke BJ, Holtkamp M, Viswanathan LG, Sinha S, Baykan B, Altındag E, von Podewils F, Schulz J, Seneviratne U, Vilorio-Alebesque A, Karakis I, D'Souza WJ, Sander JW, Koeleman BPC, Otte WM, Braun KPJ. Individualised prediction of drug resistance and seizure recurrence after medication withdrawal in people with juvenile myoclonic epilepsy: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022 Nov 11; 53:101732
3. Szaflarski JP, Lindsell CJ, Zakaria T, Banks C, Privitera MD. Seizure control in patients with idiopathic generalized epilepsies: EEG determinants of medication response. *Epilepsy Behav*. 2010 Apr;17(4):525-30

Asistolia e bradicardia critica nell'epilessia ipermotora sonno-relata: studio di 200 pazienti

L. Muccioli^{1,2}, G. Bruschi^{2,3}, L. Ferri^{1,2}, A. Scarabello¹, L. Taruffi^{2,4}, L. Di Vito², B. Mostacci², F. Provini^{1,2}, G. Calandra-Buonaura^{1,2}, P. Tinuper¹, L. Licchetta², F. Bisulli^{1,2}

¹ Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

² IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Full Member dell'ERN EpiCARE, Bologna

³ Dipartimento di Neuroscienze, Università di Padova

⁴ Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia

Bradicardia ed asistolia critica (BC, AC) sono un evento raro ma potenzialmente pericoloso. Lo scopo di questo studio è indagare la prevalenza di BC/AC in pazienti con epilessia ipermotora sonno-relata (SHE) ed individuare caratteristiche distintive di questa popolazione.

Abbiamo incluso retrospettivamente pazienti con diagnosi di SHE confermata con video-EEG afferenti all'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna fino a gennaio 2021. Abbiamo revisionato le registrazioni polisunnografiche critiche concentrandoci sull'ECG e identificato i casi con BC (intervallo R-R $\geq$ 2 secondi o una diminuzione del 10% rispetto alla frequenza cardiaca basale) e AC (intervallo R-R $\geq$ 4 secondi).^{1,2} I reperti clinici, laboratoristici e strumentali dei pazienti con e senza BC/AC sono stati confrontati statisticamente.

Sono stati inclusi 200 pazienti SHE (123 maschi, 61.5%) con un'età media di 42 $\pm$ 16 anni. Venti pazienti (20%) presentavano displasia corticale focale (FCD) alla RM encefalo. Diciotto (su 104 testati, 17.3%) erano portatori di varianti genetiche patogene (pathway mTOR, n=10; subunità nAChR, n=4; KCNT1, n=4). Abbiamo identificato BC/AC in 4 casi (2%): 3 AC (durata media 10 secondi) e 1 BC. Tre pazienti presentavano una FCD (regione fronto-insulare sinistra, amigdala sinistra, giro temporale medio destro) e due avevano varianti patogene in *DEPDC5*; entrambe le caratteristiche erano più frequenti nei pazienti con BC/AC rispetto a quelli senza (p=0.003 e p=0.037, rispettivamente).

Nella nostra coorte di pazienti con SHE, abbiamo individuato BC/AC nel 2% dei casi. Questo sottogruppo presentava più frequentemente FCD e varianti patogene in geni correlati al pathway mTOR.

Bibliografia

1. Britton, J. W., Ghearing, G. R., Benarroch, E. E., & Cascino, G. D. (2006). The ictal bradycardia syndrome: Localization and lateralization. *Epilepsia*, 47(4), 737–744. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00509.x>
2. Moseley, B. D., Wirrell, E. C., Nickels, K., Johnson, J. N., Ackerman, M. J., & Britton, J. (2011). Electrocardiographic and oximetric changes during partial complex and generalized seizures. *Epilepsy research*, 95(3), 237–245. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2011.04.005>

Validazione di un algoritmo di machine learning per la previsione di risposta al primo farmaco anti-crisi in adulti con epilessia focale: uno studio trasversale multicentrico

L. Ricci¹, P. Croce², B. Sancetta¹, F. Zappasodi², S.L. Sensi², F. Dono², B. Nucera³, F. Brigo³, F. Izzi⁴, F. Placidi⁴, P. Pulitano⁵, O. Mecarelli⁵, G. Barbella⁶, F. Dainese⁷, M. Tombini¹, V. Di Lazzaro¹, G. Assenza¹

¹ Università Campus Bio-Medico di Roma, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Dipartimento di Neurologia, Roma

² Università G. D'Annunzio di Chieti-Pescara, Chieti

³ Ospedale di Merano (SABES, ASDAA), Merano

⁴ Policlinico Universitario di Roma "Tor Vergata", Roma

⁵ Università "La Sapienza" di Roma, Policlinico Universitario Umberto I, Roma

⁶ Ospedale "Manzoni" di Lecco, Lecco

⁷ Policlinico Universitario di Padova, Dipartimento di Neuroscienze, Padova

Per le persone con epilessia, l'EEG è una tecnica neurofisiologica fondamentale per la gestione clinico-diagnostica. Tuttavia non sono noti biomarcatori prognostici basati sull'EEG per stimare l'efficacia dei farmaci anti-crisi (FAC)^{1,2}. Lo scopo di questo studio è utilizzare un algoritmo di machine-learning (ML) per determinare il potere prognostico dell'EEG nel predire la libertà da crisi in adulti con nuova diagnosi di epilessia focale dopo inizio del FAC. Ipotizziamo che le caratteristiche quantitative EEG possano predire la libertà da crisi³. Abbiamo esaminato gli EEG di 203 pazienti con nuova diagnosi di epilessia focale provenienti da setti centri di epilessia italiani tra marzo 2018 e luglio 2022. Abbiamo estratto features EEG quantitative e addestrato su di esse un modello di ML: il Partial Least-Square Regression. Abbiamo quindi eseguito una procedura di cross-validazione K-fold per valutare la capacità di generalizzazione del nostro modello. Dalle registrazioni EEG sono state estratte 76 features. I FAC più utilizzati sono stati il Levetiracetam (61%) e la Lamotrigina (11,8%). Il modello di ML è stato in grado di prevedere la libertà da crisi con un'area sotto la curva (AUC) di 0,62. Il modello ML utilizzato solo su pazienti trattati con Levetiracetam ha ottenuto un'AUC di 0,77. In questo studio abbiamo validato un algoritmo di ML in grado di prevedere la risposta clinica al primo FAC. Studi futuri potranno trarre vantaggio dalla pipeline proposta in questo studio per lo sviluppo di un algoritmo decisionale di "precision medicine" per la scelta personalizzata del FAC.

Bibliografia

1. Ricci, L. et al. Measuring the effects of first antiepileptic medication in Temporal Lobe Epilepsy: Predictive value of quantitative-EEG analysis. *Clin. Neurophysiol.* 132, 25–35 (2021).
2. Ricci, L. et al. Levetiracetam Modulates EEG Microstates in Temporal Lobe Epilepsy. *Brain Topogr.* 35, 680–691 (2022).
3. Croce, P. et al. Machine learning for predicting levetiracetam treatment response in temporal lobe epilepsy. *Clin. Neurophysiol.* 132, 3035–3042 (2021).

Prevalenza della violenza tra persone con epilessia in Italia: i risultati di una survey online

G. Battaglia¹, L. Giuliano², F. Baccari³, F. Nonino³, E. Baladin³, G. Cantalupo⁴, B. Nucera⁵⁻⁶, F. D'Amato⁷, L. Bilo⁸, O. Mecarelli⁹, B. Mostacci¹⁰

¹ Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" - U.O. Epilettologia Clinica e Neurofisiologia Sperimentale, Milano

² AOU Policlinico "G. Rodolico- San Marco", Università degli Studi di Catania

³ Unità Operativa di Epidemiologia e Statistica, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

⁴ UOC Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Integrata, Verona, Full member of ERN EpiCARE

⁵ Hospital of Merano (SABES-ASDAA), Neurology Institute, Merano

⁶ Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria

⁷ Università di Bologna

⁸ Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli

⁹ già SAPIENZA Università di Roma - Dipartimento Neuroscienze Umane

¹⁰ Programma Epilessia - IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna – Full Member of the ERN Epicare

Alcune caratteristiche personali, la presenza di malattie croniche e di disabilità, possono aumentare la suscettibilità alla violenza e alla discriminazione, soprattutto a causa della loro percezione nel contesto sociale¹⁻². L'obiettivo dello studio è valutare la prevalenza della violenza e dello stigma percepito e le sue possibili relazioni con fattori psicosociali e di genere, in una coorte italiana di persone con epilessia.

Le caratteristiche demografiche, epilettologiche, psichiatriche e la presenza di violenza fisica/psicologica e stigma percepito, sono state raccolte tramite un questionario online anonimo, diretto ad adulti con epilessia. Il questionario è stato diffuso presso Centri per l'Epilessia di II-III livello, sui social media LICE e attraverso i canali ufficiali di associazioni di persone con epilessia.

Dei 245 partecipanti (M 54; F 188), il 61.6% ha avuto un esordio di crisi prima dei 18 anni e il 43.3% è seizure-free. Il 42.9% dei soggetti non è indipendente dal punto di vista economico e il 60.4% non ha la patente o non guida. Oltre 60% dei soggetti presenta ansia e depressione alle scale validate (GAD7/PHQ-9), il 17% assume farmaci specifici. Tra i soggetti, la prevalenza è del 31.8% per violenza fisica e del 61.3% per violenza psicologica – quest'ultima maggiormente riportata nel sesso femminile - del 65.7% come outcome composito – del 52.7% per lo stigma percepito.

Le informazioni raccolte sulle caratteristiche delle forme di violenza subite dalle persone con epilessia e sui fattori ad essa associati possono informare interventi mirati ai determinanti sociali e alla gestione clinica.

Bibliografia

1. Sánchez-Guzmán MA, Paz-Rodríguez F, Trujillo-De Los Santos Z, Espinola-Nadurille M. Domestic violence among persons with epilepsy and their caregivers. *Epilepsy Behav.* 2017 Jun;71(Pt A):85-93. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.03.027. Epub 2017 May 27. PMID: 28554149.
2. Nimmo-Smith V, Brugha TS, Kerr MP, McManus S, Rai D. Discrimination, domestic violence, abuse, and other adverse life events in people with epilepsy: Population-based study to assess the burden of these events and their contribution to psychopathology. *Epilepsia.* 2016 Nov;57(11):1870-1878. doi: 10.1111/epi.13561. Epub 2016 Sep 16. PMID: 27634349.

Utilizzo del Personality Inventory del DSM-5 in soggetti con epilessia focale del lobo temporale e soggetti con crisi funzionali

I. Martino, I. Sammarra, E. Brescia, G. Spanò¹, R. De Fiores, A. Votano, F. Fortunato, A. Gambardella

Istituto di Neurologia, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli studi "Magna Graecia di Catanzaro"

Valutare i tratti della personalità attraverso il *Personality Inventory per il DSM-5* (PID-5) in individui con epilessia del lobo temporale (TLE), crisi funzionali (FS) e soggetti sani (HS). Abbiamo arruolato consecutivamente 30 soggetti TLE (43±14,3 anni), 36 con FS (41±14,1 anni) e 25 HS (32,7±10 anni) e sottoposti ai test: *Beck Depression Inventory-2* (BDI-2), *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI-ST); *Toronto Alexithymia Scale* (TAS-20); PID-5 che valuta il modello alternativo di personalità proposto nel Criterio B Sezione III del DSM-5. Le differenze tra i tre gruppi sono state analizzate tramite ANOVA. È emersa una differenza statisticamente significativa nei tratti di personalità: Ansia ($p=0,014$), punteggi maggiori nel gruppo FS rispetto a HS ($p=0,014$); Labilità emotiva ($p=0,023$), punteggi maggiori nel gruppo FS rispetto ad HS ($p=0,006$); Impulsività ($p=0,007$), punteggi maggiori nel gruppo FS rispetto ad HS ($p=0,002$) inferiori rispetto a TLE ($p=0,046$); Disregolazione cognitiva e percettiva ($p=0,011$), punteggi maggiori nei gruppi FS ($p=0,016$) TLE ($p=0,005$) rispetto al gruppo HS; Perseverazione ($p=0,037$), punteggi maggiori nei soggetti FS ($p=0,044$) TLE ($p=0,014$) rispetto ad HS. È emersa una differenza significativa nel dominio PID-5 Disinibizione ($p=0,023$), punteggi nei soggetti FS maggiori rispetto ad HS ($p=0,023$). STAI-S ($p<0,001$), STAI-T ($p<0,001$) e BDI-2 ($p<0,001$) hanno mostrato punteggi maggiori nei gruppi FS ($p<0,001$) TLE ($p<0,001$) rispetto a HS così come la TAS-20 ($p=0,002$), punteggi maggiori nei soggetti FS rispetto a TLE ($p=0,001$). I soggetti con FS mostrano tratti di personalità considerati predittivi del disturbo Borderline. I pazienti TLE presentano tratti di perseverazione e disregolazione cognitiva e percettiva.

Bibliografia

1. Calvo N, Valero S, Sáez-Francàs N, Gutiérrez F, Casas M, Ferrer M. Borderline Personality Disorder and Personality Inventory for DSM-5 (PID-5): Dimensional personality assessment with DSM-5. *Compr Psychiatry*. 2016; 70:105-111.
2. Bruni A, Martino I, Caligiuri ME, Vaccaro MG, Trimboli M, Segura Garcia C, De Fazio P, Gambardella A, Labate A. Psychiatric Assessment in Patients with Mild Temporal Lobe Epilepsy. *Behav Neurol*. 2019 Jan 14; 2019:4139404.
3. Martino I, Bruni A, Labate A, Vasta R, Cerasa A, Borzi G, De Fazio P, Gambardella A. Psychopathological constellation in patients with PNES: A new hypothesis. *Epilepsy Behav*. 2018; 78:297-301.

Management terapeutico e outcome clinico dello Status Epilettico associato all'Encefalite Autoimmune: case series

S. Cipollone¹, D. Liviello¹, S. De Angelis¹, P. Quintieri¹, C. Corniello¹, G. Evangelista¹, S. Consoli¹, F. Anzellotti¹, M. Dasara¹, F. Dono^{1,2}, S. Sensi^{1,2,3}

¹ Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Science, University "G. D'Annunzio" of Chieti-Pescara

² Behavioral Neurology and Molecular Neurology Units, Center for Advanced Studies and Technology - CAST-, University G. d'Annunzio of Chieti-Pescara

³ Institute for Mind Impairments and Neurological Disorders - iMIND, University of California - Irvine

Lo Stato Epilettico (SE) è un'emergenza medica, potenzialmente letale. Lo SE correlato ad encefalite autoimmune (ASE) è una condizione poco frequente, con una gestione terapeutica spesso complicata. Riportiamo la nostra esperienza diagnostico-terapeutica su 15 pazienti analizzandone il profilo di sicurezza e di efficacia.

Sono stati arruolati 15 pazienti con ASE (età media 61 anni). Gli anticorpi neuronali specifici sono stati cercati nel liquido cerebrospinale (LCS) e siero. La prognosi all'ammissione è stata valutata utilizzando le scale STESS e EMSE, efficacia terapeutica in termini clinici ed EEG, sicurezza sulla base degli effetti avversi.

9 soggetti hanno mostrato uno SE non convulsivo, 6 soggetti SE convulsivo. L'analisi LCS presentava pleocitosi, iperprotidorrachia e bande oligoclonali, solo il 25% dei pazienti risultava positivo per gli anticorpi NMDR. Tutti i pazienti hanno ricevuto terapie immunomodulanti, anti-crisi (bloccanti dei canali del sodio ed anti-glutammatergici) e trattamento anestetico (propofol, midazolam, ketamina). Nonostante una prognosi sfavorevole all'ammissione (STESS 3/5, EMSE 57/195), 11 pazienti sono sopravvissuti con quasi completa stabilizzazione della registrazione EEG. 4 pazienti sono deceduti a causa di condizioni non correlate al trattamento, le complicanze presentate erano correlate a lunghi periodi di ospedalizzazione.

Lo SE nel contesto dell'AE rappresenta una sfida per quanto riguarda l'approccio diagnostico e terapeutico. L'impiego di bloccanti dei canali del sodio e farmaci anti-glutammatergici insieme alle terapie immunomodulanti sembra essere associato a un buon risultato terapeutico. Nella nostra esperienza, la mortalità era generalmente correlata a lunghi periodi di ospedalizzazione.

Bibliografia

1. LoPinto-Khoury, C., & Sperling, M. R. (2013). Autoimmune status epilepticus. *Current treatment options in neurology*, 15, 545-556.
2. Kirmani, B. F., Barr, D., Robinson, D. M., Fonkem, E., Bengt, J., Huang, J. H., & Ling, G. (2018). Management of autoimmune status epilepticus. *Frontiers in Neurology*, 9, 309522.

Comunicazioni Libere

EPILETTOLOGIA IN ETÁ EVOLUTIVA E ASPETTI GENETICI

Sindrome degli Spasmi Epilettici Infantili: quando gli spasmi arrivano senza preavviso in lattanti precedentemente sani

M. Conti^{1#}, S. Matricardi^{2#}, L.M. Piscitello¹, M. Auconi³, I. Corsio⁴, A. Terracciano⁵, F. Vigeveno⁶, N. Specchio¹, C. Marini⁴, L. Fusco¹

¹ Neurologia dell'Epilessia e Disturbi del movimento, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

² Dipartimento di Pediatria, Università di Chieti

³ Neuroriabilitazione UDGEE, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma,

⁴ Unità di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Pediatrico "G. Salesi", Ospedali Riuniti Ancona

⁵ Genetica medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

⁶ Dipartimento di Neuroriabilitazione Pediatrica, Ospedale San Raffaele, IRCCS

#stesso contributo

Descrizione delle caratteristiche elettrocliniche della sindrome degli spasmi epilettici infantili (IESS) ad esordio in bambini neurologicamente normali, per identificare predittori di outcome.

Abbiamo selezionato retrospettivamente pazienti con IESS da due centri italiani. Tutti avevano uno sviluppo normale prima dell'insorgenza degli spasmi epilettici (ES) e un periodo di follow-up minimo di un anno. Pazienti con altre crisi prima dell'insorgenza degli ES e con ES ad eziologia accertata sono stati esclusi. Il BASED score è stato utilizzato per standardizzare i pattern EEG interictali.

Sono stati arruolati 43 pazienti, con età mediana all'esordio degli ES di 6 mesi. La durata mediana del follow-up è stata 43 mesi. All'esordio degli ES, il 65,11% presentava lievi modificazioni comportamentali. Al primo EEG, l'ipsaritmia era prevalente sia in veglia (69,76%; punteggio BASED mediano 4) che in sonno (81,40%; punteggio BASED mediano 5). Entro 15 giorni dal trattamento, l'83,72% ha raggiunto libertà da crisi, soprattutto con ACTH depot (90,70%). Dopo 6 mesi, tutti i pazienti erano liberi da crisi ed ipsaritmia. All'ultimo follow-up, l'81,40% aveva uno funzionamento cognitivo normale, con lievi difficoltà nei casi rimanenti. Non sono state riscontrate differenze significative nelle caratteristiche elettrocliniche dei pazienti con e senza difficoltà cognitive nel follow-up.

Abbiamo identificato un sottogruppo di pazienti con IESS ad esito favorevole, caratterizzato da pronta risposta alla terapia e sviluppo neurologico normale e, in pochi casi, borderline. Il pattern EEG interictale predominante era l'ipsaritmia. L'omogeneità dei risultati non ha permesso di identificare predittori di outcome. Studi caso-controllo futuri saranno utili a definire indicatori prognostici.

Bibliografia

1. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmschurst JM, Specchio N, Riney K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022 Jun;63(6):1349-1397. doi: 10.1111/epi.17239. Epub 2022 May 3. PMID: 35503712.
2. Mytinger JR, Vidaurre J, Moore-Clingenpeel M, Stanek JR, Albert DVF. A reliable interictal EEG grading scale for children with infantile spasms - The 2021 BASED score. *Epilepsy Res*. 2021 Jul; 173:106631. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106631. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33839516.
3. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Stephens D, Adams-Webber T, Ashwal S, et al. Child Neurology Society; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2012 Jun 12;78(24):1974-80. doi: 10.1212/WNL.0b013e318259e2cf. PMID: 22689735; PMCID: PMC3369510.

Epilessia correlata a varianti nei geni del complesso GATOR1: nuovi spunti da una case series monocentrica

A. Dainelli, S. Balestrini, R. Guerrini

Centro di Eccellenza Neuroscienze, AOU Meyer IRCSS, Firenze

Varianti nei geni del complesso GATOR1 si associano ad epilessia focale sintomatica di malformazioni dello sviluppo corticale (MCD, qui displasia corticale focale o emimegalencefalia) ed epilessia focale non lesionale. Descriviamo una serie di pazienti con epilessia da varianti nei geni GATOR1 seguiti presso l'Ospedale Meyer, per caratterizzarne il fenotipo epilettico, facilitare l'interpretazione delle varianti di incerto significato (VOUS) e definire eventuali correlazioni genotipo-fenotipo.

Analisi retrospettiva di 37 pazienti (15 *DEPDC5*, 16 *NPRL3*, 6 *NPRL2*, varianti patogenetiche e probabilmente patogenetiche). Per ogni paziente, sono stati raccolti i dati clinici, genetici, elettroencefalografici e di risonanza magnetica.

I fenotipi maggiormente rappresentati: epilessia focale non strutturale (15/37 – 40%), epilessia focale sintomatica di MCD (14/37 – 38%). Cinque pazienti (13%) hanno presentato un'encefalopatia epilettica, sintomatica di lesione strutturale. Sette pazienti sugli otto sottoposti a chirurgia dell'epilessia, con libertà da crisi post-intervento. Globalmente, 24 pazienti (75%) dei pazienti è libero da crisi, di cui 13 (40%) in terapia antiepilettica. In due pazienti è stato introdotto everolimus: in uno (epilessia non lesionale) interrotto per inefficacia, un altro (displasia) con riduzione della frequenza delle crisi. La nostra serie include 29 diverse varianti nei geni GATOR1, di cui 24 ereditate, penetranza del 30%. Ciascuna delle varianti ricorrenti è associata sia ad epilessia non lesionale sia ad MCD. Non è emersa differenza significativa fra prevalenza di MCD in associazione a varianti missenso, piuttosto che troncanti (incluse delezioni). Le 3 varianti *de novo* incluse sono tutte associate ad MCD.

Le encefalopatie epilettiche sono parte dello spettro GATOR1, in larga parte legate ad MCD, mostrano outcome post-chirurgico favorevole e confermano l'ipotesi di una epilettogenesi focale. La penetranza incompleta e l'espressività variabile (anche "intra-variante") devono essere considerate durante l'interpretazione della patogenicità delle varianti.

Bibliografia

1. Baldassari S, Picard F, Verbeek NE, van Kempen M, Brilstra EH, Lesca G, et al. The landscape of epilepsy-related GATOR1 variants. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2019 Feb;21(2):398–408

Profili metabolici liquorali nelle epilessie a esordio pediatrico: uno studio retrospettivo di coorte su 123 pazienti

M. Mastrangelo^{1,2}, G. Ricciardi³, R. Bove³, C. Carducci⁴, A. Angeloni⁴, V. Leuzzi^{2,3}, F. Pisani^{2,3}

¹ *Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche-Sapienza Università di Roma-Roma*

² *UOC di Neuropsichiatria Infantile-Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Umberto I- Roma*

³ *Dipartimento di Neuroscienze Umane- Sapienza Università di Roma*

⁴ *Dipartimento di Medicina Sperimentale-Sapienza Università di Roma*

Identificazione dei principali patterns metabolici liquorali dei pazienti con epilessia ad esordio infantile.

Effettuata analisi retrospettiva dei livelli liquorali degli aminoacidi, delle ammine biogene, delle pterine e dei folati liquorali in rapporto alle caratteristiche demografiche ed ai fenotipi dei pazienti con diagnosi di epilessia afferenti al nostro Centro sottoposti a puntura lombare nel periodo 2009-2022.

Analizzati i dati di 123 pazienti (67 maschi/56 femmine; età media 13,53±5,59 anni) con età media all' esordio delle crisi di 2.19± 0.41 anni e di 4.54±3.65 anni alla puntura lombare. Frequenza delle crisi elevata in 86 pazienti (episodi di stati di male in 15, farmacoresistenza in 69). Concomitante disturbo del neurosviluppo in 101 pazienti. Profili liquorali indicativi per specifiche patologie metaboliche solo in 2 pazienti con deficit di DHPR. Riduzioni secondarie di acido omovanillico osservate in 6 bambini (1 con SCN2A-DEE, 1 con CLN2 e 4 con eziologia indefinita). Livelli aumentati di MHPG e di 3 OMD rilevati, rispettivamente, nel 37.39% del campione e nel 70% dei pazienti dei pazienti sotto i 3 anni. 67 pazienti presentavano alterati livelli di biopterina e/o neopterina. Incrementati livelli di acido glutammico e taurina registrati, rispettivamente, in 61 e 54 pazienti. Un deficit cerebrale di folati è stato accertato nel 16.6% dei casi mentre un aumento aspecifico del 5-MTHF si è registrato nel 27.7% dei casi.

Alterazioni del profilo metabolico liquorale si possono riscontrare in una discreta quota di pazienti con epilessia ad esordio precoce con concomitante disturbo del neurosviluppo.

Bibliografia

1. *Mastrangelo M. Epilepsy in inherited neurotransmitter disorders: Spotlights on pathophysiology and clinical management. Metab Brain Dis. 2021 Jan;36(1):29-43. doi: 10.1007/s11011-020-00635-x*
2. *Mastrangelo M. Actual Insights into Treatable Inborn Errors of Metabolism Causing Epilepsy. J Pediatr Neurosci. 2018 Jan-Mar;13(1):13-23. doi: 10.4103/JPN.JPN_160_16. PMID: 29899766; PMCID: PMC5982487*

Sintomi depressivi in bambini e adolescenti con epilessia e cefalea primaria: uno studio osservazionale trasversale

G.M.G. Pastorino¹, M. Olivieri¹, M. Roccella², L. Parisi², E. Cerulli Irelli³, C. Di Bonaventura³, A. Orsini⁴, F.F. Operto⁵

¹ Child and Adolescent Neuropsychiatry Unit, Department of Medicine, Surgery, and Dentistry, University of Salerno

² Department of Psychology, Educational Science and Human Movement, University of Palermo

³ Department of Human Neurosciences, Sapienza University, Rome

⁴ Pediatric Neurology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa University Hospital, Pisa

⁵ Department of Science of Health, School of Medicine, University Magna Graecia of Catanzaro

Gli obiettivi primari del nostro studio osservazionale trasversale erano: (I) determinare la presenza dei sintomi depressivi nei bambini e negli adolescenti con epilessia rispetto ad una popolazione di controllo (II) e valutare l'eventuale differenza nei sintomi depressivi nei pazienti che presentavano solo epilessia rispetto a quelli con epilessia e cefalea primaria in comorbidità. L'obiettivo secondario era esplorare il livello di stress genitoriale.

Sono stati reclutati 68 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 18 anni (44 con diagnosi di epilessia e 24 con epilessia e cefalea primaria in comorbidità) e 50 pazienti di controllo, appaiati per sesso ed età. I sintomi depressivi dei bambini e degli adolescenti e lo stress dei genitori sono stati valutati utilizzando il Children's Depression Inventory, Second Edition (CDI-2) e il Parenting Stress Index-Short Form (PSI-SF).

Risultati: il gruppo con epilessia ha mostrato sintomi depressivi e livelli di stress genitoriale significativamente più elevati rispetto ai controlli. I pazienti con cefalea in comorbidità hanno manifestato più sintomi depressivi rispetto a quelli con sola epilessia.

Il nostro studio conferma che i pazienti con epilessia in età evolutiva sono maggiormente a rischio di presentare sintomi depressivi, i quali sono maggiormente presenti nei pazienti che hanno epilessia e cefalea primaria in comorbidità. La presenza simultanea di epilessia, cefalea e sintomi depressivi ha un impatto sulla qualità della vita dei pazienti e dei loro genitori, aumentando lo stress genitoriale e la gestione familiare, pertanto ulteriori studi dovrebbero essere condotti a supporto del paziente e della famiglia.

Bibliografia

1. Dagar A, Falcone T. Psychiatric Comorbidities in Pediatric Epilepsy. *Curr Psychiatry Rep.* 2020 Oct 31;22(12):77
2. Papetti L, Nicita F, Parisi P, Spalice A, Villa MP, Kasteleijn-NolstTrenité DG. "Headache and epilepsy"--how are they connected? *Epilepsy Behav.* 2013 Mar;26(3):386-93
3. Falla K, Kuziek J, Mahnaz SR, Noel M, Ronksley PE, Orr SL. Anxiety and Depressive Symptoms and Disorders in Children and Adolescents with Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2022 Dec 1;176(12):1176-1187

Caratteristiche elettrocliniche e correlazioni genotipo-fenotipo in pazienti con epilessia e varianti *de novo* nel gene *DYNC1H1*

C. Cuccurullo^{1,2}, E. Cerulli Irelli³, L. Ugga⁴, A. Riva^{5,6}, A. D'Amico⁷, L. Bilo¹, F. Zara^{5,6}, E. Gardella⁸, P. Striano^{5,6}, *DYNC1H1* study group, A. Coppola¹

¹ Centro per l'Epilessia, UOC Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, scienze riproduttive e odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli

² Neurologia e Stroke Unit, P.O. Ospedale del Mare, ASL Napoli 1, Napoli

³ Dipartimento di Neuroscienze, Università La Sapienza, Roma

⁴ Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università Federico II, Napoli

⁵ Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze materno-infantili (DINOEMI), Università di Genova

⁶ UOC Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

⁷ Dipartimento di Radiologia, Clinica "Tortorella", Salerno

⁸ Dipartimento di Epilessia Genetica e Medicina Personalizzata, Danish Epilepsy Centre, Dianalund

Varianti patogene nel gene *DYNC1H1* (cytoplasmic-dynein1-heavy-chain) causano uno spettro fenotipico che comprende disordini sia neuromuscolari (SMALED1, CMT2O) che del neurosviluppo con epilessia^{1, 2}. Descriviamo le caratteristiche elettro-cliniche di 34 pazienti con epilessia e varianti *de novo* in *DYNC1H1*, di 58 casi riportati in letteratura e le correlazioni genotipo-fenotipo.

I dati clinici, genetici, neuroradiologici di 34 pazienti con epilessia e varianti patogene in *DYNC1H1* sono raccolti retrospettivamente attraverso una collaborazione internazionale. Per identificare sottotipici e correlazioni genotipo-fenotipo sono state condotte analisi di classi latenti e regressione logistica multivariata. 17 pazienti (50%) presentavano esordio con sindrome degli spasmi infantili (IESS), nel 25% di questi si è osservata evoluzione a sindrome di Lennox-Gastaut (LGS). 12 pazienti (35%) presentavano epilessia con crisi focali, 2 pazienti epilessia mioclonica generalizzata, ad andamento progressivo in un caso con variante frameshift p.Arg2610GlyfsTer23. Nel 60% dei casi le crisi erano farmacoresistenti. Nel 76% la RM encefalo ha mostrato malformazioni corticali, nella maggioranza lissencefalia/pachigiria con caratteristica predominanza posteriore.

Abbiamo identificato tre sottotipici: casi con IESS e/o LGS (classe 1), altre encefalopatie dello sviluppo ed epilettiche, epilessia focale o generalizzata genetica (classe 3). Una correlazione ai limiti della significatività è stata riscontrata tra varianti nel dominio motore e la classe 1 (p=0,06).

L'epilessia correlata a *DYNC1H1* è causata da varianti localizzate sia nel dominio motore che nella coda della proteina. Lo spettro fenotipico comprende tre classi. Nella metà dei casi si manifesta con IESS e/o LGS, più frequentemente nei casi con varianti nel dominio motore.

Bibliografia

1. Becker LL, Dafsari HS, Schallner J, Abidin D, Seifert M, Petit F, Smol T, Bok L, Rodan L, Krapels I, Spranger S, Weschke B, Johnson K, Straub V, Kaindl AM, Di Donato N, von der Hagen M, Cirak S. The clinical-phenotype continuum in *DYNC1H1*-related disorders-genomic profiling and proposal for a novel classification. *J Hum Genet.* 2020 Nov;65(11):1003-1017. doi: 10.1038/s10038-020-0803-1. Epub 2020 Aug 12
2. Amabile S, Jeffries L, McGrath JM, Ji W, Spencer-Manzon M, Zhang H, Lakhani SA. *DYNC1H1*-related disorders: A description of four new unrelated patients and a comprehensive review of previously reported variants. *Am J Med Genet A.* 2020 Sep;182(9):2049-2057. doi: 10.1002/ajmg.a.61729. Epub 2020 Jul 13. Erratum in: *Am J Med Genet A.* 2022 Aug;188(8):2512

Ruolo delle varianti del numero di copie nella diagnosi di epilessie familiari clinicamente distinte

T. Giangregorio¹, L. Serra², P. Dimartino³, F. Isidori¹, P. Magin¹, R. Minardi⁴, L. Licchetta^{4,5}, F. Bisulli^{4,5}, T. Pippucci¹

¹ IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

² Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie (FaBiT), Università di Bologna

³ Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna

⁴ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna (centro di riferimento per le epilessie rare e complesse-EpiCARE)

⁵ Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie (DIBINEM), Università di Bologna

Le epilessie genetiche generalizzate (GGE), le epilessie focali e le encefalopatie epilettiche e dello sviluppo (DEE) sono caratterizzate da architetture genetiche distinte. Le varianti del numero di copie (CNV) possono causare l'epilessia o conferire un rischio genetico di epilessia¹. Studi recenti dimostrano un aumento del carico di CNV in pazienti con epilessia rispetto ai controlli e la forte associazione di CNV hotspot con specifici tipi di epilessia²⁻³. Il nostro studio indaga il panorama delle CNV e il loro ruolo nell'eziologia dell'epilessia.

781 individui con epilessia sono stati caratterizzati dal punto di vista fenotipico e genetico con SNP array ad alta densità. Per la chiamata delle CNV abbiamo utilizzato un flusso di lavoro che sfrutta l'algoritmo PennCNV. Abbiamo filtrato tutti i campioni con deviazione standard del log R ratio >0,3, drift della frequenza dell'allele B >0,01 e un carico di CNV >100. Le CNV chiamate sono state annotate utilizzando il software AnnotSV.

Abbiamo identificato CNV rare in loci associati a crisi in tre pazienti. Un individuo con GGE presenta una delezione di 1,3 MB nel locus 16p13.11 precedentemente associato a crisi tonico-cloniche generalizzate, mentre due pazienti con DEE presentano rispettivamente una delezione 3q29 di 1,6 Mb e una delezione 15q13.1-q11.2 di 4,8 Mb. Circa l'1% dei pazienti è risultato portatore di CNV rare patogenetiche che interessano geni associati ad epilessia.

I nostri risultati riflettono la complessità delle relazioni fenotipo-genotipo nell'epilessia ed evidenziano l'impatto di CNV che aumentano il rischio per una specifica classe di epilessia.

Bibliografia

1. Olson H, Shen Y, Avallone J, Sheidley BR, Pinsky R, Bergin AM, Berry GT, Duffy FH, Eksioglu Y, Harris DJ, Hisama FM, Ho E, Irons M, Jacobsen CM, James P, Kothare S, Khwaja O, Lipton J, Loddenkemper T, Markowitz J, Maski K, Megerian JT, Neilan E, Raffalli PC, Robbins M, Roberts A, Roe E, Rollins C, Sahin M, Sarco D, Schonwald A, Smith SE, Soul J, Stoler JM, Takeoka M, Tan WH, Torres AR, Tsai P, Urion DK, Weissman L, Wolff R, Wu BL, Miller DT, Poduri A. Copy number variation plays an important role in clinical epilepsy. *Ann Neurol*. 2014 Jun;75(6):943-58. doi: 10.1002/ana.24178. Epub 2014 Jun 13. PMID: 24811917; PMCID: PMC4487364.
2. Niestroj LM, Perez-Palma E, Howrigan DP, Zhou Y, Cheng F, Saarentaus E, Nürnberg P, Stevelink R, Daly MJ, Palotie A, Lal D; Epi25 Collaborative. Epilepsy subtype-specific copy number burden observed in a genome-wide study of 17 458 subjects. *Brain*. 2020 Jul 1;143(7):2106-2118. doi: 10.1093/brain/awaa171. PMID: 32568404; PMCID: PMC7364765.
3. Montanucci L, Lewis-Smith D, Collins RL, Niestroj LM, Parthasarathy S, Xian J, Ganesan S, Macnee M, Brünger T, Thomas RH, Talkowski M; Epi25 Collaborative; Helbig I, Leu C, Lal D. Genome-wide identification and phenotypic characterization of seizure-associated copy number variations in 741,075 individuals. *Nat Commun*. 2023 Jul 20;14(1):4392. doi: 10.1038/s41467-023-39539-6. PMID: 37474567; PMCID: PMC10359300.

Spettro fenotipico dell'encefalopatia epilettica e dello sviluppo correlata a SYNGAP1

A. Rossi^{1,2}, E. Gardella^{1,3,4}, A.F. Højte¹, R.S. Møller^{1,3}, G. Rubboli^{1,5}, SYNGAP1 STUDY GROUP

¹ Danish Epilepsy Center, Department of Epilepsy Genetics and Personalized Medicine, Dianalund

² Unità di Epilessia e Neurofisiologia Clinica, IRCCS Eugenio Medea, Polo di Conegliano, Treviso

³ University of Southern Denmark, Institute for Regional Health Services, Odense

⁴ Danish Epilepsy Centre, Department of Child Neurophysiology, Dianalund

⁵ Institute of Clinical Medicine, Copenhagen University, Copenhagen

L'encefalopatia epilettica e dello sviluppo (DEE) correlata a SYNGAP1 è caratterizzata da ritardo psicomotorio, disturbo dello spettro autistico, epilessia e problemi comportamentali. Abbiamo raccolto un'ampia coorte di pazienti con DEE SYNGAP1-correlata per descriverne ulteriormente il fenotipo.

Portatori di varianti di SYNGAP1 venivano reclutati attraverso una rete internazionale di centri di epilessia/genetica e l'associazione italiana famiglie SYNGAP1, ottenendo dati demografici, genetici ed elettroclinici.

Di 83 pazienti (48 maschi; età media 11 anni, range: 19 mesi-48 anni) portatori di variante in SYNGAP1 (classi 5 e 4; 97% de novo e 67% troncanti), sessantanove (83%) sviluppava epilessia (età media d'insorgenza 2 anni) con crisi focali, tonico-cloniche, assenze tipiche/atipiche, assenze miocloniche, crisi toniche, atoniche e miocloniche; 7% presentava crisi durante il sonno, mentre 20% crisi riflesse da assunzione di cibo. L'EEG mostrava anomalie generalizzate, multifocali e focali. Venti (30%) pazienti risultavano seizure-free. L'acido valproico risultava l'antiepilettico più efficace, con responder rate >50% nel 75% dei pazienti (29% in monoterapia). Anche lamotrigina e etosuccimide si dimostravano efficaci. Segnalati disturbi del sonno nel 54% dei casi, il più comune l'insonnia (53%). La melatonina, somministrata nel 92% dei casi, era efficace nel 70%. Altre caratteristiche cliniche includevano disabilità intellettiva (96%) o QI borderline (4%), ritardo del linguaggio (91%), aggressività (58%), tratti autistici (56%), problemi d'alimentazione (42%), sintomi neurologici come atassia (47%) e ipotonia (41%). Non riscontrabili chiare correlazioni genotipo-fenotipo.

Il nostro studio delinea ulteriormente il fenotipo della DEE SYNGAP1-correlata, mostrando anche comorbilità non epilettiche, come disturbi psichiatrici e del sonno, che richiedono una gestione specifica.

Profilo epilettologico dei pazienti affetti da leucodistrofia metacromatica: uno studio longitudinale di una coorte di 50 pazienti

G. Cutillo^{1,2,3}, G.F. Fanelli^{1,2}, A.A. Zamboni², M. Vabanesi², G. Cecchetti^{1,2,3}, A. Bellini^{1,2}, S. Recupero⁶, M. Sarzana⁶, F. Ciotti⁶, M.G. Natali Sora², C. Baldoli⁴, A. Aiuti^{3,5,6}, F. Fumagalli^{2,5,6}, M. Filippi^{1,2,3}

¹ Servizio di Neurofisiologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

² Unità di Neurologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

³ Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

⁴ Unità di Neuroradiologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

⁵ Istituto Telethon San Raffaele per la Terapia Genica (SR-TIGET), IRCCS San Raffaele Scientific, Milano

⁶ Unità di Immunematologia Pediatrica e Programma di Trapianto di Midollo Osseo, IRCCS Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Pochi dati sono disponibili sulla sua storia naturale epilettologica della leucodistrofia metacromatica (MLD), una malattia da accumulo lisosomiale causata da mutazione del gene ARSA.

Studio osservazionale retro-prospettico, monocentrico, su pazienti MLD arruolati in un protocollo di storia naturale (gennaio 2000-febbraio 2024). Sono stati raccolti dati clinici, comprensivi di storia epilettologica, farmacologica e valutazioni EEG.

Sono stati inclusi 50 pazienti, 25 forme "late infantile" (LI), 12 Early juvenile (EJ), 7 late juvenile (LJ) e 6 con esordio in età adulta (AD). Il follow-up mediano è stato di 4 anni (IQR: 2-8; range: 1-20). L'epilessia è stata documentata nel 78% (39/50) dei pazienti, nell'80% (20/25) di LI, nel 100% (13/13) di EJ, nel 43% di LJ (3/7) e nel 60% di AD (4/6). L'epilessia è insorta in media a 30 mesi dall'inizio della malattia in LI, 35 mesi in EJ, 108 mesi in LJ e 109 mesi in AD. Lo stato epilettico è stato riportato nel 34% (13/38) dei pazienti, coincidendo con l'esordio dell'epilessia in 4/38 pazienti. Il 69% (27/39) dei pazienti richiede una politerapia per gestire le crisi, composta da almeno 3 farmaci nel 74% (20/27) dei pazienti. Gli EEG mostrano traiettorie evolutive distinte e specifiche per sottotipo, caratterizzate da più rapida involuzione nelle forme ad esordio precoce. L'epilessia rappresenta una significativa comorbidità nei pazienti con MLD. Inoltre, i diversi sottotipi di MLD presentano caratteristiche epilettologiche ed elettroencefalografiche distinte, il che potrebbe rappresentare uno strumento per caratterizzare ulteriormente la progressione della malattia e la risposta al trattamento.

Bibliografia

1. Fumagalli F, Zamboni AA, Rancoita PMV, Baldoli C, Canale S, Spiga I, Medagliani S, Penati R, Facchini M, Ciotti F, Sarzana M, Liorioli L, Cesani M, Natali Sora MG, Del Carro U, Cugnata F, Antonioli G, Recupero S, Calbi V, Di Serio C, Aiuti A, Biffi A, Sessa M. Metachromatic leukodystrophy: A single-center longitudinal study of 45 patients. *J Inher Metab Dis*. 2021 Sep;44(5):1151-1164. doi: 10.1002/jimd.12388. Epub 2021 May 4. PMID: 33855715.
2. Zhang J, Ban T, Zhou L, Ji H, Yan H, Shi Z, Cao B, Jiang Y, Wang J, Wu Y. Epilepsy in children with leukodystrophies. *J Neurol*. 2020 Sep;267(9):2612-2618. doi: 10.1007/s00415-020-09889-y. Epub 2020 May 9. PMID: 32388833.
3. Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva VV, Mullagulova AI, Kitaeva KV, Allegrucci C, Rizvanov AA. Metachromatic Leukodystrophy: Diagnosis, Modeling, and Treatment Approaches. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Oct 20; 7:576221. doi: 10.3389/fmed.2020.576221. PMID: 33195324; PMCID: PMC7606900

Identificazione di biomarkers dell'epilessia farmacoresistente mediante un approccio metabolomico: studio di validazione multicentrico

D. Fonti^{1,2}, F. Murgia², S. Casciato³, P. Pulitano⁴, A. Muroi⁵, L. Polizzi⁵, R. Coa⁵, O. Mecarelli⁴, G. Di Gennaro⁶, L. Atzori², M. Puligheddu^{5,7}

¹ U.O. Neurologia, P.O. "Sirai", ASL Sulcis-Iglesiente, Carbonia

² Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Cagliari

³ Dipartimento di Neuroscienze, ospedale S Camillo Forlanini, Roma,

⁴ UOC Neurofisiopatologia e Malattie Neuromuscolari-Dipartimento Neuroscienze e Salute Mentale-AOU Policlinico Umberto I, Roma

⁵ U.O.C. Neurologia, P.O. "Dulio Casula", AOU Cagliari, Monserrato

⁶ Centro Epilessia, I.R.C.C.S. Neuromed, Pozzilli

⁷ Dipartimento di Scienze mediche e sanità pubblica, Università degli Studi di Cagliari

Attualmente nella pratica clinica non sono disponibili biomarkers di epilessia farmacoresistente (FR). Lo scopo dello studio è stato quello di validare alcune molecole precedentemente brevettate in una coorte più ampia di persone con epilessia (PcE).

I campioni sierici di 103 PcE farmacosensibile (R), 126 PcE FR e 115 controlli sani (CS) sono stati raccolti presso tre differenti centri epilessia per l'adulto (AOU-Cagliari, Policlinico Umberto I Roma, Neuromed di Pozzilli), e sono stati processati presso il Laboratorio di Metabolomica Clinica dell'Università di Cagliari mediante spettrometria accoppiata a gascromatografia. Sono state quantificate le seguenti molecole: 3-idrossibutirrato, acetoacetato, colina, citrato, glucosio, glutammato, lattato, scyllo-inositolo, alanina. I dati sono stati elaborati mediante tecniche di statistica multivariata e univariata.

Nel confronto tra CS e R sono risultate significativamente differenti le concentrazioni di alanina e citrato (diminuiti in R) e 3-OH butirrato (aumentato in R). Nel confronto tra CS e FR sono risultati significativamente diverse le concentrazioni di acido lattico, glutammato, acetato e colina (aumentati in FR) e scyllo-inositolo e citrato (diminuiti in FR). Nel confronto tra R e FR sono risultati significativamente diverse le concentrazioni di acido lattico, acetato e colina (aumentati in FR) e citrato (diminuiti in FR). I confronti tra controlli e PcE (R+FR) hanno messo in luce differenze significative per i metaboliti acido lattico, colina, acetato, acido glutammico aumentati nel gruppo delle PcE e scyllo inositolo e citrato diminuiti nello stesso gruppo.

I risultati mostrano su una popolazione di oltre 200 PcE, provenienti da diversi centri italiani, che un numero limitato di metaboliti presenti nel sangue periferico è in grado di classificare i pazienti FR. Ulteriori studi saranno necessari per valutare il valore predittivo di questi metaboliti prima dell'inizio della terapia e quindi sviluppare un dispositivo per il riconoscimento precoce di questa condizione.

Bibliografia

1. Murgia F, et al. Metabolomics as a Tool for the Characterization of Drug-Resistant Epilepsy. *Front. Neurol.* 2017 8:459.
2. Bogusiewicz Ł, et al. NMR-based metabolomics in pediatric drug resistant epilepsy - preliminary results. *Sci Rep.* 2019 Oct 21;9(1):15035

Mappare la propagazione degli spike rivela la direzione del flusso informativo epilettico

M. Matarrese^{1,2,3}, C. Papadelis^{2,3}

¹ Università Campus Bio-Medico di Roma, Laboratorio di Intelligent Health Technologies, Dipartimento di Ingegneria, Via Álvaro del Portillo 21, Roma

² Cook Children's Health Care System, Fort Worth, TX

³ University of Texas at Arlington, Bioengineering Department, Arlington, TX

Gli spike nell'EEG intracranico (iEEG) rappresentano il principale biomarker dell'epilessia, ma la loro specificità nel localizzare la zona epilettogena è limitata. Gli spike propagano in ampie aree corticali e il tessuto che origina questo fenomeno è più epilettogeno di quello in cui diffonde. Tuttavia, la connettività effettiva, o flusso di informazioni, durante la propagazione degli spike è attualmente inesplorata e l'iEEG può aiutare a colmare questa lacuna. Qui, esaminiamo la propagazione degli spike e valutiamo il loro impatto prognostico nella chirurgia dell'epilessia mediante source imaging e connettività efficace.

Sono stati analizzati 43 pazienti pediatrici (25 con Engel 1) con epilessia farmacoresistente. Utilizzando il source imaging, è stato sviluppato un metodo per ricostruire la propagazione degli spike. Sull'MRI del paziente sono state identificate le zone di onset e di spread degli spike, valutandone la sovrapposizione con il volume di resezione ed è stato esaminato il flusso di informazioni tra queste regioni.

La propagazione degli spike è stata riscontrata in 37/43 pazienti, con una durata media di 95. Nei pazienti good outcome, l'onset era maggiormente resecato rispetto allo spread ($p=0.002$, 96 vs 59%). Nel 68% dei pazienti, il flusso di informazioni era diretto dall'onset allo spread. La resezione di più del 50% dell'onset ma non dello spread predice l'esito postoperatorio ($p=0.04$, PPV=79%, NPV=56%).

La mappatura della propagazione degli spike ha rivelato un flusso di informazioni che parte dall'onset e si dirige verso le aree di spread, predizendo l'esito chirurgico. Questo studio fornisce nuove informazioni sulla fisiopatologia della propagazione dell'attività epilettiforme e suggerisce che questo biomarker potrebbe migliorare la valutazione preoperatoria.

Bibliografia

1. Matarrese MAG, Loppini A, Fabbri L, et al. Spike propagation mapping reveals effective connectivity and predicts surgical outcome in epilepsy. *Brain*. 2023 Sep 1;146(9):3898-3912. doi: 10.1093/brain/awad118.
2. Matarrese MAG, Loppini A, Jahromi S, et al. Electric Source Imaging on Intracranial EEG Localizes Spatiotemporal Propagation of Interictal Spikes in Children with Epilepsy. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2021 Nov; 2021:2668-2671. doi: 10.1109/EMBC46164.2021.9630246.

Epilessia cronica come esito di encefalite autoimmune con presentazione NORSE: una coorte di pazienti in età pediatrica

S. Matricardi¹, M. Nosadini², S. Sartori², F. Massa³, L. Benedetti⁴, F.F. Operto⁵, S. Mariotto⁶, S. Bozzetti^{6,7}, E. Freri⁸, E. Cesaroni⁹, S. Cappanera⁹, C. Marini⁹, S. Bova¹⁰, A. Verrotti¹¹, L. Fusco¹², T. Granata⁸, F. Villani¹³, Gruppo di Studio Epilessie Disimmuni

¹ Clinica Pediatrica, Università degli Studi "G. d'Annunzio" di Chieti

² Neurologia Pediatrica e Unità di Neurofisiologia, Università degli Studi di Padova

³ Dipartimento di Neuroscienze (DINOEMI), Università di Genova

⁴ Neurologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

⁵ Neuropsichiatria infantile, Università di Catanzaro

⁶ Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Verona

⁷ Dipartimento di Neurologia e Stroke unit, Ospedale San Maurizio, Bolzano

⁸ Neurologia dello Sviluppo, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

⁹ SOD Neuropsichiatria infantile, Ospedali Riuniti Ancona

¹⁰ Neurologia pediatrica, Ospedale Buzzi, Milano

¹¹ Clinica Pediatrica, Università di Perugia

¹² Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

¹³ Divisione di neurofisiopatologia e centro epilessia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Lo stato epilettico refrattario di nuova insorgenza (NORSE) può essere la presentazione clinica di una encefalite autoimmune (EA) in circa la metà dei casi¹. Questo studio ha lo scopo di valutare i fattori di rischio per lo sviluppo di epilessia cronica come esito di una EA definita o probabile esordita con presentazione NORSE.

Studio multicentrico osservazionale retrospettivo in cui sono stati arruolati pazienti in età pediatrica con EA definita o probabile² con NORSE quale sintomo di presentazione. Sono stati valutati i fattori predittivi correlati allo sviluppo di epilessia cronica.

Sono stati arruolati 28 pazienti (16 maschi), seguiti per 57 mesi (range:12-132). L'epilessia era presente nel 35.7% all'ultimo follow-up, con una prevalenza nei pazienti con EA probabile-anticorpo negativa ($p=0.04$) e nei pazienti con una durata più lunga dello SE ($p=0.01$). Un'età più precoce all'esordio della EA era associata ad un esito più favorevole ($p=0.007$), mentre una scarsa risposta ai trattamenti durante la fase acuta ($p=0.03$) era correlata allo sviluppo di epilessia cronica. All'analisi multivariata, il principale fattore predittivo indipendente correlato allo sviluppo di epilessia era EA probabile-anticorpo negativa ($p=0.04$).

L'epilessia può essere una conseguenza frequente di EA definita o probabile, verificandosi nel 43.73% dei casi³. In pazienti in età pediatrica con presentazione clinica con NORSE, il rischio di sviluppare l'epilessia è presente in un terzo dei casi. L'identificazione precoce dell'eziologia dello SE e la tempestiva istituzione di un trattamento mirato alla causa sottostante si associa a un outcome più favorevole.

Bibliografia

1. Lattanzi et al. Unraveling the enigma of new-onset refractory status epilepticus: a systematic review of aetiologies. *Eur J Neurol* 2022;29(2):626-647.
2. Graus et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15(4):391-404.
3. Matricardi et al., Epileptic phenotypes in autoimmune encephalitis: from acute symptomatic seizures to autoimmune-associated epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 Jul 25; jnnp-2022-329195.

Fluoxetina in pazienti con epilessia da mutazione del gene KCNT1: una possibile medicina di precisione

M. Trivisano¹, A. De Dominicis¹, M.V. Soldovieri², E. Freri³, B. Mostacci⁴, C. Filosomi¹, C. Calabrese¹, S. Cappelletti¹, F. Ragona³, B. Castellotti³, J.C. DiFrancesco⁵, L. Licchetta⁴, L. Ferri⁴, I. Mosca², P. Ambrosino⁶, G. Belperio⁶, F. Bisulli⁴, T. Granata³, F. Vigevano⁷, M. Taglialatela⁸, N. Specchio¹

¹ Ospedale pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Full Member of European Reference Network on Rare and Complex Epilepsies, EpicARE, Roma

² Università del Molise, Campobasso

³ Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

⁴ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, European Reference Network for Rare and Complex Epilepsies (EpiCARE), Bologna

⁵ Dipartimento di Neurologia, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza

⁶ Università del Sannio, Benevento

⁷ Istituto San Raffaele Institute, IRCCS, Roma

⁸ Università di Napoli "Federico II", Napoli

Le varianti di KCNT1 sono state associate a diversi fenotipi epilettici, tra cui l'Epilessia dell'Infanzia con Crisi Focali Migranti (EIMFS) e l'epilessia con crisi ipermotorie in sonno. I canali KCNT1 sono cruciali per l'eccitabilità neuronale e possono formare configurazioni eteromeriche con subunità KCNT2. Studi preclinici hanno dimostrato che la fluoxetina può bloccare le correnti sia nei canali KCNT2 che determinano guadagno di funzione (GoF). Obiettivo dello studio è stato valutare l'efficacia della fluoxetina in pazienti con epilessia farmacoresistente correlata a KCNT1.

Sono stati arruolati sei pazienti tra 18 mesi e 20 anni con varianti de novo di KCNT1: tre avevano EIMFS e tre epilessie focali farmacoresistenti. Sono state condotte registrazioni di patch-clamp in cellule CHO per la caratterizzazione funzionale e farmacologica dei canali, ed è stata testata la possibile efficacia della fluoxetina in vitro. Nel caso di risposta positiva, la fluoxetina è stata provata come terapia aggiuntiva nei pazienti portatori delle varianti corrispondenti. Sono stati valutati al basale e dopo tre mesi di trattamento il profilo neuropsicologico, l'EEG, il diario delle crisi, l'ECG e i livelli ematici dei farmaci.

Gli esperimenti elettrofisiologici hanno rivelato che tutte le varianti avevano effetto GoF. L'esposizione in vitro alla fluoxetina (10 mM) ha determinato un significativo blocco delle correnti espresse sia dai canali KCNT1 di tipo wild-type che mutate. In tutti i pazienti c'è stata una riduzione variabile della frequenza delle crisi (dal 25 al 50%), sebbene transitoria in due pazienti. È stato segnalato un miglioramento dell'attenzione visiva e del tono muscolare. Due pazienti hanno sviluppato disturbo del movimento e un paziente ha interrotto il trattamento dopo 10 mesi.

La fluoxetina potrebbe essere un efficace nei pazienti con epilessie gravi causate da varianti GoF nei canali KCNT1. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per valutarne l'efficacia e la sicurezza a lungo termine.

Comunicazioni Libere

CHIRURGIA DELLA EPILESSIA E INDAGINI FUNZIONALI IN EPILESSIA

L'applicazione di avanzate tecniche di monitoraggio intraoperatorio e planning prechirurgico nella chirurgia dell'epilessia dei gliomi di basso grado: how we do it

5-7 giugno 2024

F. Battista¹, G. Muscas¹, A. Parenti¹, D. Gadda², C. Martinelli³, R. Carrai³, A. Amadori⁴, A. Grippo³, A. Della Puppa¹

¹ Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Farmacologia e salute dell'età infantile (NEUROFARBA), Università di Firenze, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

² Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

³ Unità di Neurofisiopatologia, Dipartimento Neuromuscoloscheletrico, Università di Firenze, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

L'epilessia associata ai gliomi di basso grado (LGG) WHO II influenza la qualità di vita dei pazienti. Sebbene l'exeresi chirurgica sia il trattamento principale, le crisi possono persistere postoperatoriamente nel 16-55% dei casi^{1, 2}. La causa è legata a cambiamenti dell'environment della corteccia peritumorale sana^{3, 4}.

Il nostro obiettivo è valutare la chirurgia guidata dall'elettrocorticografia (ECoG) e la stimolazione magnetica transcranica navigata (nTMS) nel controllare le crisi e preservare le funzioni neurologiche, migliorando l'efficacia del trattamento e dunque la qualità di vita dei pazienti.

Descriviamo la nostra esperienza nel trattamento dell'epilessia associata a LGG negli adulti. Integrando tecniche avanzate di monitoraggio intraoperatorio, come la nTMS, SEP, MEP, stimolazione corticale, CCEP e la trattografia, abbiamo preservato le funzioni neurologiche. Mediante l'ECoG intraoperatoria abbiamo identificato aree peritumorali con attività anomala, che sono state inglobate nell'exeresi se identificate come non eloquente.

Nella nostra serie di 15 pazienti abbiamo ottenuto l'85% dei casi con controllo delle crisi (Engel Ia) in follow up di 12 mesi ed il restante 15% con buono controllo delle crisi (Engel Ib). La percentuale di deficit neurologici focali è stata il 2% dei casi.

L'integrazione di monitoraggio intraoperatorio e di planning prechirurgico permettono un migliore outcome epilettologico e funzionale nell'ambito del trattamento dei LGG e quindi nel garantire una migliore qualità di vita al paziente.

Bibliografia

1. Lombardi D, Marsh R, de Tribolet N. Low grade glioma in intractable epilepsy: lesionectomy versus epilepsy surgery. *Acta neurochirurgica Supplement*. 1997; 68:70-4. PubMed PMID: 9233417. Epub 1997/01/01. eng.
2. Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM, et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *Journal of neurosurgery*. 2008 Feb;108(2):227-35. PubMed PMID: 18240916. Epub 2008/02/05. eng.
3. Pallud J, McKhann GM. Diffuse Low-Grade Glioma-Related Epilepsy. *Neurosurgery clinics of North America*. 2019 Jan;30(1):43-54. PubMed PMID: 30470404. Epub 2018/11/25. eng.
Rudà R, Bruno F, Pellerino A. Epilepsy in gliomas: recent insights into risk factors and molecular pathways. *Current opinion in neurology*. 2023 Dec 1;36(6):557-63. PubMed PMID: 37865836. Epub 2023/10/22. eng.

Emisferotomie e disconnessioni in età pediatrica: outcome epilettologico, cognitivo e funzionale a lungo termine

V. Di Micco¹, C. Pepi¹, S. Cappelletti¹, C. Luisi¹, D. Chiarello¹, M. Mercier^{1,2}, A. De Benedictis³, C.E. Marras³, C. Rossi Espagnet⁴, A. Napolitano⁴, F. Vigeveno⁵, N. Specchio¹, L. de Palma¹

¹ Neurologia dell'epilessia e disturbi del movimento, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Membro dello European Reference Network EpiCARE, Roma

² Dottorando in Neuroscienze del comportamento, Università Sapienza, Roma

³ Unità di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

⁴ Unità di Neuroradiologia funzionale e interventistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

⁵ Dipartimento di Neuroriabilitazione pediatrica, San Raffaele, IRCCS, Roma

Scopo dello studio è valutare a lungo termine l'outcome epilettologico, cognitivo e funzionale in pazienti pediatrici sottoposti a emisferotomia o disconnessione ed esplorare fattori pre e post-chirurgici influenzanti l'outcome clinico. Abbiamo reclutato 47 pazienti. L'outcome epilettologico è stato valutato attraverso la classe di Engel. La valutazione cognitiva è stata effettuata mediante test standardizzati. L'outcome funzionale è stato valutato attraverso interviste con i caregiver. Il test di Fisher è stato utilizzato per analizzare la correlazione tra variabili chirurgiche e outcome globale. Per le emisferotomie, il tasso di libertà dalle crisi a 5,2 anni è risultato essere del 63%, per le disconnessioni del 23%. La maggior parte dei pazienti ha mostrato un livello cognitivo inferiore alla norma (40% nelle emisferotomie, 59% nelle disconnessioni). La maggior parte dei pazienti richiede un'assistenza completa o quasi completa nella vita quotidiana. Per le emisferotomie, è stata trovata una correlazione statisticamente significativa per outcome funzionale con interruzione degli antiepilettici e cognitivo post-intervento ($p < 0,05$). Per le disconnessioni, tra outcome cognitivo con dati di neuroimmagine e outcome funzionale con cognitivo post-intervento ($p < 0,05$). Per le emisferotomie è stato raggiunto un tasso di libertà dalle crisi quasi paragonabile a quanto riportato precedentemente¹, un tasso inferiore è stato ottenuto nelle disconnessioni, dati da interpretare alla luce della ridotta dimensione campionaria. La maggior parte dei nostri pazienti presenta una disabilità intellettiva lieve con autonomia ridotta. Sono necessari studi con campioni più ampi per un'attenta valutazione dei fattori che incidono sull'outcome clinico e delle esigenze terapeutiche di questi pazienti.

Bibliografia

1. Ramantani, G., Bulteau, C., Cserpan, D., Otte, W. M., Dorfmueller, G., Cross, J. H., Zentner, J., Tisdall, M., & Braun, K. P. J. (2023). Not surgical technique, but etiology, contralateral MRI, prior surgery, and side of surgery determine seizure outcome after pediatric hemispherotomy. *Epilepsia*, 64(5), 1214–1224. <https://doi.org/10.1111/epi.17574>

L'impiego della profilassi antiepilettica nella pratica neurochirurgica: un'urgente necessità di formazione

D. Tedeschi¹, L. Manzo², A. Pascarella^{1,2}, S. Gasparini^{1,2}, O. Marsico^{1,2}, G. Idone¹, A. Bulgari¹, R. Cutellè¹, D. Abelardo¹, V. Cianci², G.G. Tripodi², C.C. Paleologo², E. Ferlazzo^{1,2}, U. Aguglia^{1,2}

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia, Catanzaro

² Centro Regionale Epilessie, Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria

L'impiego di farmaci antiepilettici (FAE) per la profilassi delle crisi precoci e tardive nei pazienti craniotomizzati non sono attualmente raccomandati^{1,2}. Tuttavia, è una pratica comune tra i neurochirurghi. Obiettivo di questo studio è indagare le strategie decisionali al riguardo.

110 Unità di Neurochirurgia Pediatrica e per Adulti italiane sono state invitate a partecipare ad una survey online (Novembre 2022-Marzo 2023). Il sondaggio comprendeva 11 domande a risposta multipla riguardanti la prescrizione di FAE in assenza di crisi epilettiche e dopo crisi precoce post-chirurgia, indagando tipo di FAE, momento della prescrizione, fattori influenzanti la decisione, successiva gestione/sospensione del farmaco. Ottantadue neurochirurghi appartenenti a 64/110 Unità di Neurochirurgia hanno risposto. In assenza di crisi, 42 (52,1%) dichiarano di prescrivere FAE: 9 routinariamente, 33 solo in specifiche condizioni (storia di crisi febbrili, familiarità per epilessia, sede dell'intervento). Il levetiracetam è il FAE maggiormente impiegato (41/42; 97,6%). Trentuno (73,8%) somministrano FAE già prima dell'intervento; 32 (76,2%) lo sospendono entro 6 mesi. Nel caso di crisi epilettica precoce post-chirurgia, 79/84 (96,3%) neurochirurghi prescrivono un FAE (principalmente levetiracetam: 77/79; 97,5%). Solo 4 (5,1%) sospendono abitualmente il farmaco entro 1 mese, 43 (54,4%) entro 6 mesi e 32 (40,5%) lo mantengono oltre 6 mesi. Infine, 42 neurochirurghi gestiscono autonomamente il trattamento, 40 richiedono successivamente l'intervento di un neurologo.

L'impiego routinario della profilassi con FAE nei pazienti sottoposti a craniotomia è pratico molto diffuso tra i neurochirurghi, nonostante l'assenza di evidenze sulla sua utilità, rivelando un urgente bisogno di formazione.

Bibliografia

1. Greenhalgh J, Weston J, Dundar Y, Nevitt SJ, Marson AG. Antiepileptic drugs as prophylaxis for postcraniotomy seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4:CD007286.
2. Temkin NR. Prophylactic Anticonvulsants After Neurosurgery. *Epilepsy Curr.* 2002; 2:105-107.

Chirurgia dell'epilessia in malformazioni cavernose cerebrali in età pediatrica: case series, revisione sistematica e metanalisi

L. Bosisio¹, E. Cognolato¹, M.M. Mancardi¹, L. Nobili^{1,2}, M. Pacetti³, G. Piatelli³, M.G. Calevo⁴, A. Consales³

¹ *Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università degli Studi di Genova*

² *IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Network ERN EpiCare, Genova*

³ *IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O.C. Neurochirurgia, Genova*

⁴ *IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Unità di Epidemiologia e Biostatistica, Direzione Scientifica, Genova*

Le malformazioni cavernose cerebrali (CCM) sono lesioni vascolari che possono manifestarsi con crisi epilettiche¹. Presentiamo una casistica retrospettiva di soggetti trattati chirurgicamente per CCM ed epilessia associata, una revisione sistematica ed una metanalisi della letteratura con l'obiettivo di chiarire l'efficacia della chirurgia dell'epilessia della popolazione con CCM.

Abbiamo raccolto retrospettivamente dal 2005 al 2022 i casi di bambini con epilessia correlata a CCM sottoposti a intervento neurochirurgico presso l'Ospedale Giannina Gaslini. Abbiamo inoltre condotto una ricerca sistematica nel database PubMed/MEDLINE e Scopus da gennaio 1989 ad agosto 2022.

I criteri di inclusione sono stati:

- Diagnosi di epilessia correlata a CCM in soggetti di età < 18 anni;
- Disponibilità di un chiaro sito della lesione;
- Presenza di un outcome epilettologico post-chirurgico
- Follow-up ≥12 mesi.

Abbiamo identificato 223 soggetti con epilessia correlata a CCM, inclusi i 17 pazienti riportati nella nostra serie. 85,7% dei soggetti risultava in classe Engel I. Il rischio di deficit neurologici attesi post-intervento era del 3,7%; quello dei deficit neurologici inaspettati del 2,8%.

Non abbiamo trovato correlazioni statisticamente significative tra la classe Engel e i seguenti fattori: sede della lesione, tipo di crisi, farmacoresistenza, durata di malattia e tecnica chirurgica utilizzata. Sono state riconosciute alcune tendenze interessanti: durata della malattia prolungata e farmacoresistenza sembrano essere più frequenti nei soggetti delle classi Engel II, III e IV; la presenza di cavernomatosi multipla non sembra influenzare l'outcome epilettologico.

La chirurgia dell'epilessia nei bambini con CCM è un'opzione terapeutica sicura e di successo.

Bibliografia

1. *Cossu M, Raneri F, Casaceli G, Gozzo F, Pelliccia V, Lo Russo G. Surgical treatment of cavernoma-related epilepsy. J Neurosurg Sci. 2015 Sep;59(3):237-53. Epub 2015 May 13. PMID: 25968926.*

Crisi indotte da stimolazioni elettriche intracerebrali in bambini sottoposti a SEEG: analisi a singolo centro

D. Chiarello¹, M. Mercier¹, G. Carfi Pavia¹, A. De Benedictis³, C. Pepi¹, C. Luisi¹, F. Vigevaro², L. de Palma¹, C.E. Marras³, N. Specchio¹

¹ Neurologia dell'Epilessia e dei Disturbi del Movimento, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Membro di European Reference Network EpiCARE, 00165, Roma

² Dipartimento di Neuroriabilitazione Pediatrica, San Raffaele, IRCCS, Roma

³ Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, 00165, Roma

Le stimolazioni elettriche intracerebrali sono utilizzate per effettuare un mapping funzionale e per definire la zona epilettogena, mentre il potenziale ruolo prognostico è dibattuto (1,2). Lo scopo di questo studio è di verificare la possibile influenza dell'età ed il ruolo prognostico nella popolazione pediatrica.

Abbiamo valutato retrospettivamente 99 pazienti, sottoposti a SEEG (2014-2023) presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Sono stati utilizzati il test di Shapiro-Wilk (distribuzione normale), il test di Mann-Whitney (variabili continue) ed il test del chi-quadro (variabili categoriali).

L'età media alla SEEG è di 13.3 ± 8.3 years. In 44 pazienti (44.4%) è stato possibile indurre una crisi tipica attraverso le stimolazioni a bassa ($n=18$, 18.2%) e ad alta ($n=33$, 33.3%) frequenza. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra l'età dei pazienti in cui è stato possibile (14.2 ± 8.9) o meno (12.5 ± 7.8) indurre delle crisi tipiche ($p > 0.05$). Le stimolazioni a bassa ed alta frequenza hanno permesso di indurre crisi in età sostanzialmente sovrapponibili (12.9 ± 9.5 vs 15.7 ± 9.9). Considerando i pazienti sottoposti a chirurgia resettiva ($n=58$, 58.6%), non sono emerse differenze statisticamente significative tra istologia (FCDII vs altri) e crisi indotte ($p > 0.05$). È più frequente indurre crisi nei pazienti con FCDII ($n=13$, 22.4% vs $n=8$, 13.8%) rispetto alle altre istologie ($n=18$, 31.0% vs $n=19$, 32.8%). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra crisi indotte ed outcome ($p > 0.05$).

Il ruolo prognostico delle crisi tipiche indotte dalle stimolazioni sembra essere poco chiaro anche nella popolazione pediatrica. Studi successivi sono necessari per capirne meglio le ragioni.

Bibliografia

1. Cuello Oderiz C, Von Ellenrieder N, Dubeau F, Eisenberg A, Gotman J, Hall J, et al. Association of Cortical Stimulation-Induced Seizure with Surgical Outcome in Patients with Focal Drug-Resistant Epilepsy. *JAMA Neurol.* 2019;76(9).
2. Trebuchon A, Racila R, Cardinale F, Lagarde S, McGonigal A, Lo Russo G, et al. Electrical stimulation for seizure induction during SEEG exploration: A useful predictor of postoperative seizure recurrence? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(1).

Studio multicentrico sulla chirurgia dell'epilessia in bambini di età inferiore ai tre anni

C. Mion², C. Barba^{1,2}, V. Pelliccia³, L. Grisotto⁴, L. de Palma⁵, G. Nobile⁶, F. Gozzo³, M. Revay³, G. Carfi Pavia⁵, M. Cossu^{3,8}, F. Giordano^{2,7}, A. Consales⁸, A. De Benedictis⁹, E. Cavallini², N. Specchio⁵, L. Nobili^{6,10}, R. Guerrini^{1,2}, L. Tassi³

¹ Dipartimento di Neuroscienze, AOU Meyer IRCCS, Firenze

² Università degli Studi di Firenze, Firenze

³ "C. Munari" Centro Epilessia e Chirurgia, Ospedale Niguarda, Milano

⁴ Dipartimento di Statistica, Informatica, Applicazioni "G. Parenti" (DiSIA), Università di Firenze, Firenze

⁵ Neurologia Clinica e Sperimentale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

⁶ Neuropsichiatria Infantile, Istituto Giannina Gaslini IRCCS, Genova

⁷ Dipartimento di Neurochirurgia, AOU Meyer IRCCS, Firenze

⁸ Neurochirurgia Pediatrica, Istituto Giannina Gaslini IRCCS, Genova

⁹ Unità di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

¹⁰ DINOGMI, Università di Genova

Valutare l'outcome epilettologico e neurocognitivo, i relativi fattori predittivi e le complicanze chirurgiche in 160 bambini operati prima dei 3 anni d'età.

Si tratta di uno studio multicentrico retrospettivo che ha coinvolto quattro centri italiani di chirurgia dell'epilessia. Sono stati inclusi 160 pazienti (età media all'intervento $20,4 \pm 9,4$ mesi). All'ultimo follow-up ($77 \pm 57,4$ mesi), 121 pazienti (75,6%) erano in classe Engel I e 106 (66,2%) in classe IA. I farmaci anticrisi sono stati sospesi in 84 pazienti (52,5%) e ridotti in 28 (17,5%). Sono state osservate complicanze che hanno richiesto reintervento in 16 pazienti (10% dei pazienti) e deficit permanenti inattesi in 12 (7,5% dei pazienti). In seguito all'intervento, il livello cognitivo è migliorato in 78 pazienti (51,3%), rimasto invariato in 60 (39,5%), peggiorato in 14 (9,2%). La frequenza di complicanze è più elevata rispetto alla chirurgia della epilessia in generale, ma simile a quella delle emisferotomie. Sono stati individuati come predittori negativi di outcome Engel IA aver effettuato il video-EEG, un follow-up più lungo e il verificarsi di deficit permanenti inattesi. Invece, predittori di un declino cognitivo si sono rivelati un'età maggiore al momento dell'intervento chirurgico e un'elevata frequenza delle crisi. La chirurgia dell'epilessia è efficace e sicura nei bambini di età inferiore ai 3 anni. L'identificazione di predittori robusti di outcome chirurgico e cognitivo potrebbe aiutare a ottimizzare il counseling preoperatorio alle famiglie e favorire l'invio precoce di pazienti all'intervento.

Resezione corticale guidata da registrazione intracerebrale intraoperatoria con elettrodi di profondità multicontatto

M. Pacetti¹, M. Cataldi², L. Bosisio², G. Nobile², S. Martelli², L. Nobili², S. Francione², M. Cossu¹, A. Consales¹

¹ U.O.C. Neurochirurgia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

² U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

Descriviamo l'utilizzo di una metodica invasiva di elettroencefalogramma intraoperatorio in grado di aumentare le informazioni utili a riconoscere i limiti di resezione dell'area epilettogena, aggiungendosi all'imaging multimodale e all'eeg di superficie. Diversamente dalla elettrocorticografia (EcoG), l'utilizzo di un elettrodo intracerebrale multicontatto permette l'esplorazione di regioni altrimenti non accessibili nel contesto di malformazioni dello sviluppo corticale estese oltre la superficie delle circonvoluzioni corticali (es. displasie "bottom of sulcus"). Descriviamo quattro casi, operati nel 2019, 2023, 2024 (2 pazienti), di età differente all'intervento (6 mesi, 16, 17 e 30 anni). Patologie e sedi risultavano: megalencefalia multilobare anteriore sinistra, displasia corticale focale (FCD) frontale sinistra, FCD fronto-basale destra, FCD parietale destra. Descriviamo l'imaging multimodale preoperatorio, il tipo di chirurgia, la localizzazione e l'attività elettrica patologica registrata per ogni esplorazione.

Vengono descritti i tracciati eeg intraoperatori e gli esiti chirurgici. In tutti i casi abbiamo registrato anomalie intercritiche sulla cui base è stata individualizzata la resezione. I casi descritti hanno riportato assenza di eventi critici clinici dalla data dell'intervento, sebbene i due ultimi casi abbiano attualmente meno di un anno di follow up. Nonostante il campione esiguo non permetta di trarre conclusioni statisticamente significative, riteniamo che, nei casi descritti, la possibilità di registrazione eeg intraoperatoria con elettrodi di profondità, nel contesto di patologie dello sviluppo corticale, abbia contribuito ad una migliore definizione della zona epilettogena ed in ultima analisi ad un migliore outcome, in particolare rispetto alle registrazioni EcoG con elettrodi di superficie.

Epilessia frontale a causa sconosciuta con stati di male non convulsivi ed epilessia parziale continua – descrizione di un caso e valutazione dell'iter prechirurgico

L. Parmeggiani¹, E. Pavlidis¹, S. Pellegrin¹, M. Salandin¹, C. Barba^{2,3}

¹ Servizio di Neurologia e Neuroriabilitazione dell'Età Evolutiva, Ospedale-KH Bolzano-Bozen (SABES-ASDAA), Lehrkrankenhaus der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität

² AOU Meyer IRCCS, Firenze

³ Università degli Studi di Firenze

Nelle epilessie frontali è difficile sia la diagnosi differenziale, che la corretta localizzazione/lateralizzazione delle crisi a causa di una complessa ed eterogenea semiologia delle crisi stesse, rapida diffusione della scarica critica e bisincronismo delle anomalie intercritiche. La valutazione prechirurgica è complessa quando la risonanza magnetica dell'encefalo (bMRI) è normale.

Presentazione di un caso clinico ed iter prechirurgico

Dati clinici, registrazioni video-EEG (stato di male non convulsivo - NCSE), tre bMRI (una a 7T); esami programmati: pannello NGS per epilessia, cariotipo alta risoluzione, valutazione cognitiva.

Ragazzo di 17 anni, due convulsioni febbrili semplici a 2 e 3 anni. Primo episodio critico a 14 anni: stato confusionale (3 ore) seguito da crisi focale motoria (clonie arto superiore sinistro) con evoluzione in tonico-clonica bilaterale. EEG intercritico: polipunte frontali destre. Terapia con carbamazepina. Dopo 10 giorni, NCSE registrato (scariche di PPO diffuse enfasi destra) controllato con fenitoina. Non ulteriori NCSE. Comparsa di episodi minori (parestesie/ipoestesia mano sinistra, scosse alla stessa mano) durata variabile da pochi minuti a 2-3 ore, sia a risoluzione spontanea o con trattamento benzodiazepinico, sia seguiti da crisi focale motoria clonica sinistra con evoluzione in tonico-clonica bilaterale. Frequenza 1 ogni 1-3 mesi. Terapia attuale: perampanel e carbamazepina. EEG: anomalie bifrontali a tipo PPO enfasi destra. 3 bMRI: negative. Epilessia focale frontale destra probabilmente strutturale. Vengono discusse le diagnosi differenziali (epilessia generalizzata idiopatica, Rasmussen tardiva, epilessia frontale in cromosoma 20 ad anello). Si valuta l'iter prechirurgico.

Bibliografia

- 1. Mc Gonigal A. Frontal lobe seizures: overview and uptodate. Journal of Neurology, 2022; 269:3363-71.***
- 2. Mameniskiene R, Wolf P. Epilepsia partialis continua: a review. Seizure, 2017; 44:74-80***
- 3. Dupont S, Gales A, Sammey S, et al. Late-onset Rasmussen encephalitis: a literature appraisal. Autoimmunity Reviews, 2017; 16:803-10.***

Correlati funzionali e topografici della semeiologia delle crisi epilettiche in pazienti con Encefalite Autoimmune (EA): approccio visivo e analisi voxel-based di 18F-FDG PET/CT

A. Di Liberto^{1,3}, M. Zotta², A. Novara¹, C. Bertolini¹, G. Rossi¹, E. Della Sala¹, C. Gojani¹, E. Montalenti^{1,3}, L. Mirandola⁴, G. Morana⁵, B. Ferrero³, E. Montanaro⁶, L. Lopiano⁶, G. Rovera², S. Morbelli², M.C. Vigliani⁷

¹ Centro Epilessia, Neurologia 2U, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

² SC Medicina Nucleare, AOU Città della Salute e della Scienza, Università di Torino

³ Neurofisiologia Clinica, Neurologia 2U, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

⁴ Centro Epilessia, S.C. Neurologia 2, ASL Città di Torino, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino

⁵ Unità di Neuroradiologia, AOU Città della Salute e della Scienza, Università di Torino

⁶ Neurologia 2U, Dipartimento di Neuroscienze Rita Levi Montalcini, Università di Torino.

⁷ Neurologia 1U, Dipartimento di Neuroscienze Rita Levi Montalcini, Università di Torino

Ci proponiamo di confrontare, in pazienti con EA, la distribuzione delle aree di ipo ed ipermetabolismo alla [¹⁸F] FDG-PET con la localizzazione delle crisi, emergente dalla valutazione elettroclinica per definire (indipendentemente dal tipo di autoanticorpi) il link tra l'insorgenza delle crisi ed il substrato funzionale definito da [¹⁸F] FDG-PET.

Raccolti i dati demografici, clinici, elettroencefalografici, MRI ed [¹⁸F] FDG-PET di 15 pazienti (4 LGI1, 3 CASPR2, 2 GAD65, 1 NMDAR, 1 SOX1, 1 MA2, 3EA sieronegative), con crisi o stato epilettico all'esordio. Dalla semeiologia critica viene ipotizzata l'area cerebrale responsabile dell'attività elettrica alterata. Le [¹⁸F] FDG-PET sono state valutate qualitativamente (valutazione visiva) e tramite analisi single-subject/voxel-based in SPM12 rispetto ai controlli.

Alla valutazione visiva-qualitativa tutti hanno alterazioni [¹⁸F] FDG-PET (73% aree di iper ed ipometabolismo; 27% solo ipometabolismo). Alla valutazione voxel-based 2/15 non hanno significativo iper o ipometabolismo ed 1/15 mostra solo un cluster ipometabolico in assenza di ipermetabolismo. 8/15 pazienti presentano significative alterazioni alla RM. La localizzazione delle crisi è coerente con le aree di ipermetabolismo alla valutazione visiva nel 54% dei pazienti ed alla voxel-based nel 26%. Le aree di ipometabolismo sono coerenti con la topografia critica solamente nel 20% (valutazione visiva e semiquantitativa).

Seppur aree di ipometabolismo siano presenti in tutti i pazienti, il match localizzatorio con la semeiologia critica è più evidente con le aree di ipermetabolismo (specie con valutazione qualitativa). Questo supporterebbe la natura sintomatica acuta delle crisi in corso di EA; analisi successive mireranno a definire il valore prognostico delle aree di iper e ipometabolismo.

Bibliografia

1. Morbelli S, Djekidel M, Hesse S, Pagani M, Barthel H; Neuroimaging Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM); Brain Imaging Council of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI). Role of (18)F-FDG-PET imaging in the diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016 Sep;15(10):1009-10. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30140-5. Epub 2016 Aug 8. PMID: 27571149.
2. Bordonne M, Chawki MB, Doyen M, Kas A, Guedj E, Tyvaert L, Verger A. DG PET for the diagnosis of autoimmune encephalitis: a systematic review and a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Nov;48(12):3847-3858. doi: 10.1007/s00259-021-05299-y. Epub 2021 Mar 7. PMID:33677643.
3. Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, McKeon A, Shao XQ, Venegas V, Bien CG. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia.* 2020 Jul;61(7):1341-1351. doi: 10.1111/epi.16571. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32544279.

Correlazioni clinico-radiologiche in una popolazione di pazienti affetti da epilessia generalizzata: uno studio di singolo centro mediante risonanza magnetica funzionale a riposo

A. Giordano¹, M. Siciliano¹, M. Cimmino¹, R. Matrullo¹, F. Di Nardo², F. Esposito², A. Tessitore¹

¹ I Clinica Neurologica, Dipartimento Assistenziale di Medicina Interna e Specialistica, Università degli Studi della Campania, Napoli

² Centro di Ricerca di Risonanza Magnetica SUN-FISM, Università degli Studi della Campania, Napoli

In pazienti affetti da epilessia (PwE) v'è una correlazione bidirezionale tra comorbidità e frequenza delle crisi (1); le tecniche di neuroimaging avanzato hanno evidenziato inoltre alterazioni della connettività funzionale (CF) (2). Gli obiettivi del nostro studio sono stati a) analizzare gli aspetti clinico-cognitivi in una popolazione di soggetti affetti da epilessia generalizzata (GE) b) evidenziare le alterazioni in termini di CF mediante risonanza magnetica funzionale a riposo (rs-fMRI) c) correlare i dati clinici con quelli provenienti dalle neuroimmagini. 31 pazienti affetti da GE di cui 16 pazienti seizure free (SF) e 15 non seizure free (nSF) (3) sono stati sottoposti ad una estesa valutazione clinica e cognitiva e sono stati paragonati ad un gruppo di 15 controlli sani (HCs). I soggetti nSF rispetto ai SF hanno mostrato una riduzione significativa delle performance cognitivo-esecutive e comportamentali in termini di TMT, Test di Fluenza Semantica, EpiTrack e scala per l'apatia. L'analisi delle reti di rs-fMRI ha mostrato una riduzione di CF all'interno del limbic network (LN) (accumbens destro) e un aumentata connettività funzionale all'interno del salience network (SN) (giro trasversale destro). L'analisi di correlazione ha mostrato una correlazione negativa tra la CF della rete di LN e il punteggio ottenuto al TMT e una correlazione positiva tra la CF del SN e il punteggio attenuato alla scala per l'apatia.

In PwE il nostro studio ha confermato la relazione bidirezionale tra la frequenza delle crisi e il disturbo cognitivo/comportamentale, la presenza di alterazioni funzionali a riposo di alcuni network cerebrali ed evidenziato infine potenziali correlazioni clinico-radiologiche

Bibliografia

1. Christoph Helmstaedter, Juri-Alexander Witt, *Epilepsy, and cognition – A bidirectional relationship?* Seizure, Volume 49, 2017
2. Smallwood J, Bernhardt BC, Leech R, Bzdok D, Jefferies E, Margulies DS. *The default mode network in cognition: a topographical perspective.* Nat Rev Neurosci. 2021
3. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. *Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies.* Epilepsia. 2010

Eterogeneità metabolica dell'epilessia del lobo temporale mesiale e correlati funzionali

P. Mattioli^{1,2}, B. Orso¹, F. Massa^{1,3}, F. Famà^{1,2}, L. Argenti¹, M. Losa¹, V. Costa¹, F. Calizzano¹, L. Lombardo¹, A. Giberti¹, I. Pappalardo², A. Ferrari², E. Micalizzi², S. Morbelli^{5,6}, S. Raffa⁷, M. Pardini^{1,3}, D. Arnaldi^{1,2}, F. Villani²

¹ Dipartimento di Neuroscienze (DINOEMI), Università di Genova

² Unità di neurofisiopatologia e Centro Epilessia, IRCCS Ospedale Policlinico S. Martino, Genova

³ Clinica Neurologica, IRCCS Ospedale Policlinico S. Martino, Genova

⁵ Unità di medicina nucleare, AOU Città Della Salute e Della Scienza di Torino

⁶ Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, Torino

⁷ Unità di medicina nucleare, IRCCS Ospedale Policlinico S. Martino, Genova

In questo studio abbiamo esplorato il metabolismo glucidico cerebrale, mediante [¹⁸F] FDG-PET, in un gruppo di pazienti affetti da epilessia temporale mesiale (mTLE).

Sono stati arruolati pazienti affetti da mTLE sottoposti a [¹⁸F] FDG-PET dal 2019 al 2023, suddivisi sulla base della presenza (HS) o assenza (noHS) di sclerosi ippocampale, e sulla presenza di enlarged amygdala (EA). Un gruppo di soggetti sani è stato utilizzato come controllo. Le [¹⁸F] FDG-PET sono state in parte invertite così da ottenere il lato affetto a sinistra in tutti i soggetti. Le [¹⁸F] FDG-PET dei pazienti e dei controlli sono state comparate mediante t-test (SPM12) per ottenere una regione di interesse (mTLE-ROI). Successivamente, l'uptake delle ROI è stato confrontato nei tre sotto-gruppi dei pazienti mediante ANOVA. Infine, la ROI è stata utilizzata come sorgente per valutare la disconnessione funzionale, mediante "Interregional Correlation Analysis", e anatomica mediante atlante (BCB-toolkit).

Sono stati arruolati 15 pazienti (37±11 aa, 8 femmine, 7 HS, 4 noHS, 4 EA) e 14 controlli (35±10 aa, 8 femmine). La mTLE-ROI comprendeva ippocampo, lobo fusiforme, temporale basale/polare sinistri (p<0.001). Rispetto i controlli, il metabolismo glucidico della mTLE-ROI era minore nei pazienti con HS ed EA (p<0.01), ma non nei noHS (p=0.09). Il metabolismo della mTLE-ROI era funzionalmente e anatomicamente correlato alle regioni omologhe omo e controlaterali nei soggetti sani, e alle regioni omolaterali limitrofe (in maniera più estesa) nei pazienti (p<0.001).

L'mTLE presenta un'eterogeneità metabolica che dipende dall'eziologia. Lo studio della connettomica conferma un alterato network nei pazienti rispetto i controlli.

Bibliografia

1. Lv, R.J., Sun, Z.R., Cui, T. et al. Temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement: a subtype of temporal lobe epilepsy. *BMC Neurol* 14, 194 (2014).
2. Shim HK, Lee HJ, Kim SE, Lee BI, Park S, Park KM. Alterations in the metabolic networks of temporal lobe epilepsy patients: A graph theoretical analysis using FDG-PET. *Neuroimage Clin.* 2020; 27:102349. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102349. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32702626; PMCID: PMC7374556.
3. Narasimhan S, González HFJ, Johnson GW, Wills KE, Paulo DL, Morgan VL, Englot DJ. Functional connectivity between mesial temporal and default mode structures may help lateralize surgical temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg.* 2022 Apr 1;137(6):1571-1581. doi: 10.3171/2022.1.JNS212031. PMID: 35364587; PMCID: PMC9525455.

Connettività EEG aperiodica come biomarcatore di epilessia farmaco-resistente

B.M. Sancetta^{1,2}, J. Lanzone³, L. Ricci^{1,2}, M. Boscarino^{1,3}, F. Narducci^{1,2}, G. Lippa^{1,2}, M. Nesta^{1,2}, V. Di Lazzaro^{1,2}, M. Tombini^{1,2}, G. Assenza^{1,2}

¹ Unit of Neurology, Neurophysiology, Neurobiology and Psichiatry, Department of Medicine and Surgery, Università Campus Bio-Medico di Roma, Via Alvaro del Portillo 21, 00128 Rome

² Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Via Alvaro del Portillo, 200, 00128 Roma

³ Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Neurorehabilitation Department of the Milano Institute, Milan,

La connettività funzionale EEG e l'analisi delle valanghe neurali (A-VaN) hanno significativamente aumentato la nostra conoscenza sulle dinamiche delle reti neurali.¹⁻⁶ Abbiamo pertanto caratterizzato le dinamiche di connettività nelle persone con epilessia (PcE) attraverso l'A-VaN per individuare promettenti biomarcatori diagnostici di epilessia farmaco-resistente (EFR).

Abbiamo selezionato un gruppo di PcE con EFR (N=30) e uno senza EFR (N=29) i cui EEG sono stati registrati immediatamente dopo un secondo trial di farmaci anti-crisi in add-on. Abbiamo utilizzato l'A-VaN per meglio caratterizzare le fluttuazioni temporali dell'inter-site phase clustering (ISPC) globale. Infine, abbiamo addestrato algoritmi di support vector machine (SVM) coi soli predittori clinici di EFR e in combinazione con i risultati dell'A-VaN al fine di testare la loro capacità di identificare la condizione di EFR. Il gruppo EFR esibisce valanghe di connettività sopra-soglia (soglia =ISPC mediano) più lunghe e valanghe sotto-soglia più corte (i.e. i loro livelli di connettività persistono elevati per periodi consecutivi di tempo maggiori) rispetto al gruppo non-EFR, specialmente in banda delta ($p < 0,005$ e $0,01$). L'A-VaN sulle fluttuazioni di connettività ha pertanto rivelato un peculiare fenotipo EEG ascrivibile probabilmente al network-remodelling alla base dell'EFR. I risultati dell'A-VaN hanno significativamente migliorato le performance del modello SVC (Aree sotto la curva: 0,84 vs. 0,76, $p = 0,04$), fornendo il maggior contributo all'accuratezza finale del modello rispetto ai soli predittori clinici di EFR (accuratezza: 0,76).

Le caratteristiche aperiodiche delle fluttuazioni di connettività EEG potrebbero caratterizzare le alterazioni della rete neurale peculiari dell'EFR, nonché fornire promettenti biomarcatori diagnostici di EFR.

Bibliografia

1. Freeman WJ. A field-theoretic approach to understanding scale-free neocortical dynamics. *Biol Cybern.* 2005; 92(6).
2. Freeman WJ, Holmes MD, West GA, Vanhatalo S. Dynamics of human neocortex that optimizes its stability and flexibility. *International Journal of Intelligent Systems.* 2006; 21(9).
3. Lanzone J, Ricci L, Tombini M, Boscarino M, Mecarelli O, Pulitano P, et al. The effect of Perampanel on EEG spectral power and connectivity in patients with focal epilepsy. *Clinical Neurophysiology.* 2021; 132(9).
4. Pellegrino G, Mecarelli O, Pulitano P, Tombini M, Ricci L, Lanzone J, et al. Eslicarbazepine acetate modulates EEG activity and connectivity in focal epilepsy. *Front Neurol.* 2018; 9.
5. Ricci L, Assenza G, Pulitano P, Simonelli V, Vollero L, Lanzone J, et al. Measuring the effects of first antiepileptic medication in Temporal Lobe Epilepsy: Predictive value of quantitative-EEG analysis. *Clinical Neurophysiology.* 2021; 132(1).
6. Tecchio F, Cottone C, Porcaro C, Cancelli A, Lazzaro V Di, Assenza G. Brain functional connectivity changes after transcranial direct current stimulation in epileptic patients. *Front Neural Circuits.* 2018; 12.

Poster

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELL'EPILESSIA ED EPILETTOLOGIA NELL'ETÀ ADULTA E ANZIANA

I “MoltiVolti” dell’epilessia, un progetto di presa in carico psicologica attraverso il gruppo

F. Avvento¹, V. Pasquarelli⁴, G. Assenza², C. Liguori¹, L. Quintiliani³

¹ UOC di Neurologia, Policlinico Tor Vergata, Roma

² UOC di Neurologia, Campus Bio-Medico, Roma

³ Psicologia Clinica Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

⁴ Psicologa Clinica e Psicoterapeuta ad orientamento gruppo analitico

L’epilessia è una delle malattie neurologiche più diffuse¹ e, per l’elevata incidenza in età pediatrica, ha un rilevante impatto sulla strutturazione del sé. Le sue conseguenze devono essere considerate in un’ottica bio-psico-sociale per le limitazioni che occorrono nell’autonomia e nell’inserimento socioprofessionale.

Il presente progetto, avviato ma ancora in corso, ha la finalità di ridurre e prevenire il disagio psichico del paziente con epilessia attraverso una psicoterapia di gruppo a termine: uno spazio di condivisione e comprensione dei vissuti legati alla patologia grazie all’opportunità di incontrarsi tra “simili”, per diagnosi, ma “diversi”, per l’unicità delle proprie esperienze.

Sono state reclutate 10 persone (30%maschi, 27.6±5.66 anni), con il supporto della Fondazione LICE macroarea Lazio-Abruzzo, cui sono state somministrate in fase preliminare due scale standardizzate (CORE-OM; RS-14) per valutare l’effetto della terapia di gruppo su resilienza e grado di disagio psichico e supporto percepito.

I risultati preliminari hanno evidenziato un punteggio medio superiore al cut-off clinico nel livello di distress psicologico generale (CORE-OM: 1.37±0.79) e nei domini del benessere (B: 2.08±0.91), dei sintomi ansioso-depressivi (P: 1.72±0.75) e del funzionamento (F: 1.37±0.52). Rientra nella norma il punteggio relativo al rischio (R: 0.22±0.36). Il punteggio medio di resilienza (R:68.1±10.67) è inferiore ma non si discosta significativamente da quello della popolazione non clinica (R: 76.13±10.48).

I dati raccolti, in accordo con la letteratura², evidenziano una compromissione nella qualità della vita delle persone con epilessia, sottolineando l’importanza di implementare interventi psicologici come trattamento complementare, ai fini del miglioramento del benessere generale.

Bibliografia

1. World Health Organization. *Neurological disorders: public health challenges*. WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland, 2006
2. Wang J, Wang Y, Wang LB, et al. A comparison of quality of life in adolescents with epilepsy or asthma using the Short-Form Health Survey (SF-36). *Epilepsy Res.* 2012; 101:157–65.

Predittori del riconoscimento di crisi ed impatto clinico dell'EEG in un Dipartimento di Emergenza-Urgenza di II livello

A. Bellini¹⁻², D.G. Curti¹⁻²⁻⁴, M. Cursi², G. Cecchetti¹⁻⁴, F. Agosta¹⁻³⁻⁴, G.F. Fanelli¹⁻², M. Filippi¹⁻⁴

¹ Unità di Neurologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

² Servizio di Neurofisiologia Clinica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

³ Neuroimaging Research Unit, Divisione di Neuroscienze, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

⁴ Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Crisi epilettiche e disturbi neurologici correlati costituiscono un'evenienza frequente ed una sfida significativa nella gestione dei pazienti in DEA. Lo studio si proponeva di valutare l'uso dell'EEG (EmEEG) in tale contesto, tentando di identificare fattori predittivi del rilevamento di crisi o Stato Epilettico, nonché l'impatto dell'esame sul processo decisionale del clinico.

Revisione retrospettiva di tutti gli EmEEG eseguiti tra giugno 2022 e giugno 2023 presso il DEA del nostro Istituto (dati demografici, anamnestici, indicazione ad eseguire EmEEG, dati neuroradiologici, reperti EEG). Identificati 1135 EmEEG eseguiti su 1017 pazienti (M 52.51%), età media 64 anni. L'EmEEG ha documentato crisi o SE nel 5.40%, crisi senza SE nel 3.05%, SE senza crisi discrete nel 3.74%, sole anomalie epilettiformi nel 22.12%. L'EmEEG ha contribuito a modificare l'ipotesi diagnostica iniziale nel 21.24% dei casi, la terapia in atto con farmaci anticrisi nel 20.85% e le decisioni circa la dimissione dal DEA nel 39.04%. Identificati come fattori predittivi del rilevamento di crisi/SE: anamnesi positiva per interventi neurochirurgici, evidenza di crisi testimoniate in DEA, alterazioni cognitivo-comportamentali. Sono state, inoltre, identificate particolari condizioni cliniche nelle quali l'EmEEG si dimostra particolarmente efficace nel modificare diagnosi, terapia e decorso clinico (anamnesi positiva per interventi neurochirurgici, movimenti involontari, encefalopatie dismetaboliche, pazienti più giovani e quadri clinici meno gravi).

Lo studio conferma il ruolo cruciale dell'EmEEG e può, quindi, costituire una guida alla selezione dei pazienti da candidare in urgenza ad EmEEG in DEA, specie in contesti di risorse limitate.

Bibliografia

1. ACEP Clinical Policies Committee, Clinical Policies Subcommittee on Seizures. Clinical policy: Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with seizures. *Ann Emerg Med.* 2004; 43:605–625
2. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology.* 2000; 54:340–345
3. Rodríguez Quintana JH, Bueno SJ, Zuleta-Motta JL, Ramos MF, Vélez-van-Meerbeke A, the Neuroscience Research Group (NeuRos). Utility of Routine EEG in Emergency Department and Inpatient Service. *Neurol Clin Pract.* 2021;11: e677–e681

Cenobamato nell'epilessia focale: uno studio retrospettivo multicentrico di Real World dal Gruppo Epi-To

C. Bertolini¹, A. Di Liberto¹, G.B. Rossi¹, A. Novara¹, E. Viglietta², C. Vitale¹, E. Della Sala¹, C. Gojani¹, B. Ferrero³, G. Morana⁴, S. Morbelli⁵, M. Zotta⁵, L. Lopiano⁶, R. Cavallo⁷, G. Chianale⁸, P. Pignatta², E. Montalenti¹, L. Mirandola⁸

¹ Centro Epilessia, Neurologia 2U, AOU Città della Salute e della Scienza, Ospedale Molinette, Università di Torino

² Unità di Neurologia ed Epilessia, Ospedale Humanitas Gradenigo, Torino

³ Neurofisiologia Clinica, Neurologia 2U, AOU Città della Salute e della Scienza, Ospedale Molinette, Università di Torino

⁴ Unità di Neuroradiologia, Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Radiologia interventistica, AOU Città della Salute e della Scienza, Università di Torino

⁵ SC Medicina Nucleare, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, AOU Città della Salute e della Scienza, Università di Torino

⁶ Dipartimento di Neuroscienze Rita Levi Montalcini, Università di Torino

⁷ S.C. Neurologia 2, ASL Città di Torino, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino

⁸ Centro Epilessia, S.C. Neurologia 2, ASL Città di Torino, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino

Valutare efficacia e tollerabilità del Cenobamato (CNB) nell'epilessia focale. Effettuare un'analisi per sottogruppi.

Studio retrospettivo multicentrico in adulti cui è stato prescritto CNB tra Ottobre 2022 e Marzo 2024. Analizzati: anamnesi, elettroencefalogramma, neuroimaging, eventi avversi, variazione dei farmaci anti-crisi (FAC) concomitanti ed efficacia intesa come riduzione del numero di crisi (seizure response - SR, riduzione $\geq$ 50% della frequenza basale), libertà da crisi (seizure freedom - SF) e tasso di sospensione. Analisi dei sottogruppi per eziologia dell'epilessia, numero di FAC precedentemente utilizzati, fallimento della chirurgia e trattamento con CNB ad alte dosi (200-400 mg).

Inclusi 101 pazienti (59% femmine), età media 44 anni (20-77). La durata media di malattia è di 27 anni (2-57), media di FAC precedentemente utilizzati 7,2 (2-17), mediana di FAC sospesi 1 (0-3). All'ultimo follow-up tasso di SR 73%, SF 30%. Cinque pazienti hanno interrotto CNB (1 intolleranza, 4 inefficacia). Tutti i pazienti trattati precocemente (2 FAC falliti) al follow-up medio di 6 mesi sono liberi da crisi. Analisi per sottogruppi: tassi maggiori di SR e SF con $\leq$ 4 FAC già utilizzati, rispetto a $\geq$ 6 (SR: 90% vs 71%, SF: 60% vs 22%; $p < 0,05$); SR dopo fallimento della chirurgia 73% e negli encefalopatici 50%. CNB ad alte dosi non correla con maggiori collateralità.

Quest'analisi di real world mostra elevata efficacia e buona tollerabilità di CNB, con adeguate modifiche dei restanti FAC. CNB impiegato come precoce add-on potrebbe migliorare il controllo delle crisi, tuttavia sono necessari ulteriori studi in merito.

Bibliografia

1. Villani F, Cianci V, Di Bonaventura C, Di Gennaro G, Galimberti CA, Guerrini R, La Neve A, Mecarelli O, Pietrafusa N, Specchio N, Vigevano F, Perucca E. Use of cenobamate for the treatment of focal epilepsy: an Italian expert opinion paper. *Expert Rev Neurother.* 2022 Nov-Dec;22(11-12):935-940. doi: 10.1080/14737175.2023.2171291. Epub 2023 Jan 24. PMID: 36662573.
2. Peña-Ceballos J, Moloney PB, Munteanu T, Doyle M, Collieran N, Liggan B, Breen A, Murphy S, El-Naggar H, Widdess-Walsh P, Delanty N. Adjunctive cenobamate in highly active and ultra-refractory focal epilepsy: A "real-world" retrospective study. *Epilepsia.* 2023 May;64(5):1225-1235. doi: 10.1111/epi.17549. Epub 2023 Feb 27. PMID: 36790345.
3. Smith MC, Klein P, Krauss GL, Rashid S, Seiden LG, Stern JM, Rosenfeld WE. Dose Adjustment of Concomitant Antiseizure Medications During Cenobamate Treatment: Expert Opinion Consensus Recommendations. *Neurol Ther.* 2022 Dec;11(4):1705-1720. doi: 10.1007/s40120-022-00400-5. Epub 2022 Sep 3. PMID: 36057761; PMCID: PMC9588096.

Preliminare analisi di machine learning in una coorte di persone con epilessia farmacoresistente in trattamento con cenobamato

M.R. Bianchi¹, P. Imbrici², A. Liantonio², M.T. Di Claudio¹, M. Carella³, G. Dinoi², N. Amoroso², C.D. Altomare², G. d'Orsi¹

¹ Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, UOC Neurologia, Fondazione IRCCS - Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

² Dipartimento di Farmacia - Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari

³ UOC Genetica Medica, Fondazione IRCCS - Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

Valutazione in real world dell'efficacia e tollerabilità del cenobamato su diversi parametri elettro-clinici in una popolazione di persone con epilessia farmacoresistente attraverso analisi di machine learning.

È stato utilizzato un database di persone con epilessia farmacoresistente seguiti dal Centro Epilessia dell'UOC Neurologia dell'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza di S. Giovanni Rotondo (FG). Parametri elettro-clinici, quali cambiamento nella frequenza delle crisi epilettiche e mantenimento dell'outcome, eventi avversi al trattamento, EEG, profilo neuropsicologico dei pazienti e modifica delle terapie anti-crisi concomitanti in termini di riduzione del carico farmacologico, sono stati valutati per documentare l'efficacia e la tollerabilità del cenobamato mediante un approccio di machine learning.

Su una iniziale casistica di 83 persone in trattamento con cenobamato, sono stati raccolti i dati di 60 pazienti, 29 maschi e 31 femmine con età media di 39 anni. Dei 60 pazienti 52 hanno una diagnosi di epilessia focale, 8 di encefalopatia epilettica. 7 pazienti sono stati sottoposti a precedente intervento chirurgico dell'epilessia, mentre 13 a stimolazione vagale. 9 pazienti presentano disabilità intellettiva grave. Il cenobamato è stato assunto alle dosi di 50-400mg/die per una durata media di 10.4 mesi. 28 pazienti assumono 2 farmaci anticrisi concomitanti alla terapia con cenobamato. 30 pazienti hanno mostrato una riduzione delle crisi < 50% e 21 pazienti hanno mantenuto l'outcome oltre i 4 mesi. I più comuni eventi avversi sono stati sonnolenza, vertigini, instabilità.

L'applicazione di un approccio di machine learning permetterà di approfondire il profilo beneficio-rischio di cenobamato nel real world.

Utilizzo di cenobamato nell'epilessia focale tumore-relata

A. Bolzan, A. Peretti, D. Polo, F. Ranzato

Centro riconosciuto di riferimento regionale per la diagnosi e il trattamento delle epilessie dell'adulto, AULSS 8, Ospedale San Bortolo di Vicenza

Descriviamo il caso di una paziente di 29 anni giunta alla nostra attenzione, alla 19a settimana di gestazione, per un'epilessia focale di nuova insorgenza con riscontro di una neoplasia frontale destra. Presentava crisi focali a consapevolezza conservata caratterizzate da manifestazioni tonico-cloniche dell'emisoma di sinistra. La paziente veniva sottoposta a resezione parziale della lesione e, dato il riscontro all'esame istologico di un astrocitoma di grado IV IDH1 R132H mutato 1, avvio precoce di radio e chemioterapia con temozolomide. In considerazione della gravidanza veniva inizialmente instaurata terapia antiepilettica con levetiracetam e clonazepam a cui, dopo il parto avvenuto d'urgenza mediante taglio cesareo per un distacco di placenta, venivano associati lacosamide e acido valproico. Nonostante la politerapia persistevano stati epilettici a cadenza settimanale e la paziente lamentava importante sedazione. Si decideva pertanto di introdurre cenobamato titolato sino a 200 mg/die e di ridurre proattivamente clonazepam sino a sospensione. A partire dai 100 mg/die si assisteva alla scomparsa delle crisi e si procedeva a semplificare la politerapia sospendendo anche lacosamide, ottenendo un netto miglioramento sulla sedazione. Nonostante la lenta titolazione cenobamato può rappresentare una valida opzione nelle epilessie focali farmaco-resistenti tumore relate. Alla luce del ruolo minore che il citocromo P450 gioca nel metabolismo della temozolomide è ragionevole aspettarsi che quest'ultimo non venga significativamente modificato da cenobamato. Il numero di pazienti con epilessia tumore relata trattati con questa molecola riportati negli studi di real-world evidence sono piuttosto esigui 2, 3, saranno necessari studi specifici per stabilirne l'efficacia e la tollerabilità in questa categoria di pazienti.

Bibliografia

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021 Aug 2;23(8):1231-1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106. PMID: 34185076; PMCID: PMC8328013.
2. Villanueva V, Santos-Carrasco D, Cabezudo-García P, Gómez-Ibáñez A, Garcés M, Serrano-Castro P, Castro-Vilanova MD, Sayas D, Lopez-Gonzalez FJ, Rodríguez-Osorio X, Torres-Gaona G, Saiz-Diaz RA, Hampel KG, Martínez-Ferri M, Aguilar-Amat MJ, Mercedes-Alvarez B, García-Morales V, Del Villar-Igea A, Massot-Tarrús A, Rodríguez-Uranga JJ. Real-world safety and effectiveness of cenobamate in patients with focal onset seizures: Outcomes from an Expanded Access Program. *Epilepsia Open.* 2023 Sep;8(3):918-929. doi: 10.1002/epi4.12757. Epub 2023 May 21. PMID: 37149853; PMCID: PMC10472366.
3. Peña-Ceballos J, Moloney PB, Munteanu T, Doyle M, Colleran N, Liggan B, Breen A, Murphy S, El-Naggar H, Widdess-Walsh P, Delanty N. Adjunctive cenobamate in highly active and ultra-refractory focal epilepsy: A "real-world" retrospective study. *Epilepsia.* 2023 May;64(5):1225-1235. doi: 10.1111/epi.17549. Epub 2023 Feb 27. PMID: 36790345.

Esperienza clinica con il cannabidiolo come trattamento aggiuntivo nei pazienti affetti da sindrome di Lennox-Gastaut

G. Bruschi², L. Licchetta¹, C. Stipa¹, V. Tontini¹, N. Locatelli^{1,2}, B. Mostacci¹, A. Boni¹, D. Cordelli³, P. Tinuper^{1,2}, F. Bisulli^{1,2}

¹ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Epilepsy Center, Reference Center for Rare and Complex Epilepsies - EpiCARE, Bologna

² Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna

³ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Neuropsichiatria dell'età Pediatrica

L'efficacia del cannabidiolo (CBD) è stata riportata in numerosi studi clinici che coinvolgono pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut (SLG)^{1,2}. Il nostro obiettivo è valutarne l'efficacia a lungo termine e la sicurezza in una coorte di pazienti adulti affetti da SLG.

Studio osservazionale e retrospettivo su pazienti con SLG in terapia con CBD, sottoposti a regolare follow-up a 3, 6 e 12 mesi. 37 pazienti con SLG (M/F: 22/15, età media: 36,5±12 anni). Tutti presentavano epilessia refrattaria con in media 11 farmaci anticrisi utilizzati. Tutti avevano disabilità intellettiva, 21 (56,8%) disturbi comportamentali o psichiatrici. CBD è stato avviato ad una dose media di 8,9 mg/kg/die, e con in media 3,36 farmaci anticrisi concomitanti. CBD ha determinato una riduzione della frequenza delle crisi in 22 pazienti (59,4%) ed un miglioramento della qualità di vita in 10 pazienti (27%). In 23 pazienti (60%) sono stati riportati effetti avversi, con sonnolenza (29,7%) ed aumento delle transaminasi (10,8%). All'ultimo controllo 16 pazienti (43,2%) avevano mantenuto CBD in terapia ad una dose media di 9,7 mg/kg/die per in media 17,3±15,5 mesi: 12 (32,4%) con una riduzione sostenuta della frequenza delle crisi; 4 (10,8%) con una risposta transitoria o inadeguata. 21 pazienti (56,8%) avevano, invece, interrotto il trattamento con CBD per inefficacia a lungo termine (29,7%) o eventi avversi (27%) dopo 7,8±6,7 mesi.

CBD ha determinato una riduzione delle crisi nel 59,4% dei pazienti, con un tasso di ritenzione sostenuto del 43,2%. Sonnolenza ed elevazione delle transaminasi sono stati gli effetti avversi più frequenti.

Bibliografia

1. Thiele EA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, doubleblind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30136-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30136-3).
2. Patel AD, et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: results of a longterm open-label extension trial. *Epilepsia* 2021;62(9):2228–39. <https://doi.org/10.1111/epi.17000>.

Differenze nella terapia farmacologica dell'epilessia farmaco-resistente rispetto a quella farmaco-sensibile

R. Coa¹, F. Arippa², R. Lecca³, D. Fonti⁴, I. Pateri¹, L. Polizzi¹, A. Muroi¹, M. Melis¹, M. Figorilli¹, M. Puligheddu^{1,5}

¹ Centro Epilessia, SC Neurologia, AOU Cagliari

² Dipartimento di Ingegneria Meccanica, Chimica e dei Materiali, Università degli Studi di Cagliari

³ S.C. Neuroriabilitazione P.O. SS Trinità ASL Cagliari

⁴ U.O. Neurologia, P.O. Sirai, ASL Sulcis, Carbonia

⁵ Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari

Il 30% dei soggetti con epilessia presenta una farmacoresistenza, ovvero presenta crisi nonostante almeno due trial farmacologici con farmaci appropriati, tollerati e a dosaggio pieno, con conseguente aumento del rischio di Morte Improvvisa in Epilessia (SUDEP), comorbidità psichiatrica e ridotta qualità di vita. Abbiamo analizzato la terapia farmacologica dei soggetti afferenti al Centro Epilessia dell'AOU di Cagliari per studiare le differenze nelle terapie mediche utilizzate tra soggetti farmaco-resistenti rispetto ai farmaco-sensibili.

Sono stati estratti i dati dalle cartelle cliniche tra il 2019 e il giugno 2021 per verificare i modelli di prescrizione di farmaci antiepilettici (ASM) tra soggetti con epilessia farmaco-resistente e farmaco-sensibile. La differenza nella frequenza di ciascun farmaco all'interno dei sottogruppi è stata calcolata con il test esatto di Fisher ($p < 0,05$ indica una differenza statisticamente significativa tra le due popolazioni).

Su 804 soggetti, 210 erano farmaco-resistenti (DRE - 26%). L'analisi statistica ha rivelato che alcuni farmaci sono più utilizzati nei soggetti con DRE: Fenobarbital, Carbamazepina, Zonisamide, Rufinamide, Lacosamide, Clonazepam, Brivaracetam ($p < 0,001$), Fenitoina ($p = 0,002$), Valproato ($p = 0,008$), Etosuccimide ($p = 0,032$), Topiramato ($p < 0,001$) e Pregabalin ($p = 0,001$).

I nostri dati mostrano che i farmaci di vecchia generazione (caratterizzati da un profilo di sicurezza peggiore), i farmaci con indicazioni specifiche (es. Rufinamide) e quelli di recente introduzione (Brivaracetam e Lacosamide) sono più frequentemente prescritti nella popolazione DRE. Questi risultati si riferiscono agli ASM utilizzati fino al 2021 e non tengono conto dei nuovi farmaci disponibili (es. Cannabidiolo, Cenobamato, ecc....) e dovranno quindi essere aggiornati per verificarne l'efficacia nel modificare la storia clinica della DRE.

Trattamento con cannabidiolo in una coorte di pazienti sardi con epilessia farmacoresistente

S. Cossu¹, G. Magli², I. Onida², R. Coa³, L. Polizzi³, I. Paterio³, C. Fois⁴, P. Solla⁴, M. Asunis¹, M.S. Dettori¹, D. Corda⁴, M. Puligheddu³, S. Casellato², D. Pruna¹

¹ SSD Neurologia ed epilettologia pediatrica - Centro LICE III livello, ASL Cagliari c/o Ospedale Brotzu

² SS "Diagnosi e Cura per l'Epilessia dell'età evolutiva", Centro LICE, UOC Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Tutela Salute Donna e Bambino, AOU di Sassari

³ SC Neurologia, Centro Epilessia LICE III livello, AOU Cagliari

⁴ Centro Epilessia, Clinica Neurologica di Sassari

Negli ultimi decenni si è assistito a un crescente interesse verso l'uso del cannabidiolo (CBD) nel trattamento delle epilessie farmacoresistenti. Il CBD può ridurre la frequenza delle crisi e migliorare la qualità di vita di questi pazienti. Presentiamo una serie di 33 pazienti con epilessia farmacoresistente provenienti da 4 centri sardi per la cura dell'epilessia trattati con CBD in add on. Abbiamo raccolto i dati di 33 pazienti tra i 4 e 58 anni (età media 22.6 aa) trattati con CBD in add on (5 -20 mg/kg): 24 sindrome di Lennox Gastaut (LGS)-LGS like, 3 Dravet, 3 encefalopatia epilettica e di sviluppo, 1 mioclono atonica, 1 sclerosi tuberosa.

Le crisi prevalenti erano: atoniche (13/33), toniche (15/33), focali motorie e non motorie (15/33), assenze atipiche (9/33), spasmi (7/33). Riduzione delle crisi sino al 25% in 2/33 pazienti (6%), fino al 50% in 7/33 (21%), fino al 75% in 3/33 (9%), fino al 100% in 16/33 (48%), 100% in 5/16 (15%). L'effetto avverso più frequente è stato la sonnolenza (10/33). E' stato sospeso in 6/33, per inefficacia o effetti collaterali.

Nella nostra popolazione si conferma l'efficacia della terapia con CBD 1,2,3 in add on sulle epilessie farmacoresistenti, in particolare sulle crisi atoniche/mioclono atoniche e toniche in pazienti con LGS. Ridotte di frequenza anche le assenze atipiche e spasmi. Tra i pazienti con spasmi la risposta è stata migliore tra coloro che avevano una malformazione/lesione cerebrale rispetto ai pazienti con eziologia genetica senza malformazioni.

Bibliografia

1. Raucci U, Pietrafusa N, Paolino MC, Di Nardo G, Villa MP, Pavone P, Terrin G, Specchio N, Striano P, Parisi P. Cannabidiol Treatment for Refractory Epilepsies in Pediatrics. *Front Pharmacol.* 2020 Sep 29;11:586110. doi: 10.3389/fphar.2020.586110. PMID: 33117180; PMCID: PMC7550750.
2. Arzimanoglou A, Brandl U, Cross JH, Gil-Nagel A, Lagae L, Landmark CJ, Specchio N, Nabbout R, Thiele EA, Gubbay O, The Cannabinoids International Experts Panel; Collaborators. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord.* 2020 Feb 1;22(1):1-14. doi: 10.1684/epd.2020.1141. PMID: 32096470.
3. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, Brigo F. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS Drugs.* 2021 Mar;35(3):265-281. doi: 10.1007/s40263-021-00807-y. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33754312; PMCID: PMC8005394.

Differente contributo diagnostico del Back-averaging in due casi solo apparentemente simili di stato epilettico mioclonico focale con interessamento del giro precentrale: una ipotesi da verificare consultando la letteratura

M. Di Giovanni, A. Volzone, S. Avventura, V. Sarro, C. Di Blasi, M. F. Tepedino, A. Liguori, T. Maiese, F. Murano, R. Mazzeo, D. Arpaia, N. Buondonno, F. D'Ascoli, P. Barone, P. Penza

Ambulatorio Epilessia e UOC Clinica neurologica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno

La diagnosi di mioclono corticale può risultare difficile, soprattutto con EEG normale. Frequentemente il correlato EEG di un mioclono epilettico può essere messo in evidenza solo utilizzando la metodica di back averaging. (1) Il correlato può essere ricercato, ma non sempre è possibile trovarlo. (2) (3)

presentiamo due casi clinici. Femmina di 76 anni, con stato epilettico mioclonico facio-brachiale sinistro della durata di un mese, risolto con benzodiazepine, lacosamide e levetiracetam che riceve inizialmente diagnosi di glioma, viene trasferita in neurochirurgia e ad un mese dal ricovero, a seguito di negativizzazione delle neuroimmagini, riceve diagnosi definitiva di edema post-critico.

L'EEG iniziale era non contributivo, mentre il Back-averaging evidenziava un correlato congruo con la sede lesionale (Cz-C4).

Maschio di 60 anni, con metastasi da melanoma del giro precentrale sinistro, con verosimile stato epilettico focale mioclonico (con interessamento del bicipite brachiale destro) responsivo alle benzodiazepine, e senza chiaro correlato all'EEG e al Back averaging.

Quali possibili ipotesi possiamo formulare per spiegare il diverso contributo informativo del back averaging in condizioni apparentemente simili? Proponiamo che il differente contributo del back averaging possa dipendere dalla durata dello stato epilettico e dalla grandezza della lesione, maggiori nel primo caso. Più difficile ipotizzare un ruolo della differente etiologia della lesione (edema vs metastasi).

Bibliografia

1. F. Cassim 1, E. Houdayer. *Neurophysiology of myoclonus*. *Neurophysiol Clin.* 2006 Sep-Dec;36(5-6):281-91. doi: 10.1016/j.neucli.2006.10.001.
2. Xiangyu Zheng, Zan Wang, Chang Liu, Minghui Hu, and Yudan Lv, *The utility of Jerk-locked back averaging technique in diagnosis of generalized myoclonic epilepsy with normal scalp EEG*, *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jan; 98(3): e14185. 2019 Jan 18. doi: 10.1097/MD.00000000000014185
3. G. Barrett *Jerk-locked averaging: technique and application*. *J Clin Neurophysiol.* 1992 Oct;9(4):495-508.

Efficacia di Perampanel nel trattamento a lungo termine dell'epilessia generalizzata come terapia aggiuntiva ad 1 o 2 farmaci anticrisi concomitanti

*G. Di Mauro^{1,2}, F.F. Operto^{3,4}, N. Canas⁵, R. Renna⁶, F. Dainese⁷, M. Fernandes^{1,2}, F. Placidi^{1,2}, F. Izzì¹
A. Castelli¹, A. Pagano¹, N.B. Mercuri¹, C. Liguori^{1,2}*

¹ Centro per l'Epilessia, Unità di Neurologia, Policlinico Tor Vergata, Roma

² Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma

³ Unità di Neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università degli Studi di Salerno

⁴ Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi Magna Grecia di Catanzaro

⁵ Istituto di Farmacologia e Neuroscienze, Istituto di Medicina Molecolare, Facoltà di Medicina, Università degli Studi di Lisbona

⁶ Clinica Neurologica e Stroke Unit, Ospedale Cardarelli, Napoli

⁷ Unità di Neurofisiologia Clinica, Neurologia Clinica, Dipartimento DIDAS, Padova

Scopo dello studio è stato valutare l'efficacia ed il tasso di ritenzione a lungo termine di perampanel nel trattamento dell'epilessia generalizzata, in associazione a 1 o 2 farmaci anticrisi.

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo, osservazionale, multicentrico. L'efficacia del perampanel è stata espressa come riduzione percentuale della frequenza delle crisi rispetto al baseline dopo 24 e 36 mesi. È stata eseguita un'analisi per gruppi secondo sesso, età, eziologia dell'epilessia, tipo di crisi, numero di farmaci anticrisi concomitanti e presenza/assenza di sindrome epilettica.

Sono stati inclusi 48 pazienti (età media 32,09 anni, 54,55% sesso femminile). Dopo 24 e 36 mesi la percentuale di pazienti seizure-free (SF) è stata superiore al 50% in tutti i gruppi valutati. Il tasso di ritenzione dopo 24 mesi è stato del 91,67% con una dose media di 4,37 mg/die. Pazienti con sindrome epilettica (SE) hanno riportato percentuali di SF minori di pazienti senza SE (75% vs 91,5%; $p=0,041$). Non sono state riscontrate differenze tra pazienti con epilessia generalizzata genetica e di origine sconosciuta; tra pazienti con assenze, crisi tonico-cloniche generalizzate e crisi miocloniche; tra pazienti adulti e minori; e secondo il numero di altri farmaci concomitanti. Dopo 36 mesi, pazienti trattati con 2 farmaci anticrisi richiedevano dosi medie di perampanel maggiori rispetto ai pazienti trattati con un singolo farmaco (7,60 mg vs 4,95 mg; $p=0,009$).

Perampanel è efficace nel trattamento a lungo termine dell'epilessia generalizzata; se associato ad altri 2 farmaci anticrisi potrebbero essere richieste dosi maggiori, possibilmente a causa di farmacoresistenza.

Bibliografia

1. Trinka E, Alsaadi T, Goji H, Maehara T, Takahashi S, Jacobs J, Renna R, Gil-López FJ, McMurray R, Sáinz-Fuertes R, Villanueva V. Perampanel for the treatment of people with idiopathic generalized epilepsy in clinical practice. *Epilepsia*. 2023 Aug;64(8):2094-2107. doi: 10.1111/epi.17631. Epub 2023 Jun 4. PMID: 37114853.
2. Rohrer A, Brigo F, Höfler J, Kalss G, Neuray C, Dobesberger J, Kuchukhidze G, Leitingner M, Trinka E. Perampanel for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*. 2016 Jul;17(10):1403-11. doi: 10.1080/14656566.2016.1195810. PMID: 27267634.

Epilessia del lobo temporale con “amygdala enlargement” isolato: caratteristiche anatomo-elettro-cliniche ed esiti a lungo termine

G. Didato¹, M. Ferro², J.N. Ramos^{3,4}, E. Visani¹, R. Garbelli¹, V. Cuccarini⁵, G. Marucci⁶, A. Del Sole⁷, M. Rizzi⁸, F. Deleo¹, A. Stabile¹, F. Villani⁹, C. Pastori¹, R. Di Giacomo¹, A. Parente¹, R. Ferrario¹, M. de Curtis¹, F. M. Doniselli⁵

¹ SC Epilettologia Clinica e Sperimentale, Centro di Medicina del Sonno, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

² Neurology Department, Hospital de S. José, Unidade Local de Saúde São José, Lisbona

³ Neuroradiology Department, Unidade Local de Saúde Lisboa Ocidental, Lisbona

⁴ Neuroradiology Unit, Imaging Department, Unidade Local de Saúde Gaia e Espinho, Vila Nova de Gaia, Portogallo

⁵ SC Neuroradiologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

⁶ SC Neuropatologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

⁷ Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Milano

⁸ Dipartimento di Neurochirurgia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

⁹ UO Neurofisiopatologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

L'amygdala enlargement (AE) isolato è stato descritto come un possibile biomarker radiologico in un numero significativo di casi di TLE, consentendo di definire un gruppo di pazienti con TLE-AE^{1,2}. Le principali eziologie descritte della TLE-AE sono displasie o alterazioni infiammatorie/disimmuni^{2,3}. Descriviamo le caratteristiche clinico-radiologiche, neuropatologiche e l'outcome di una popolazione di pazienti con TLE-AE. Abbiamo selezionato pazienti > 18 anni con diagnosi radiologica di AE dal 2015 al 2021 e diagnosi clinica di TLE. L'amigdala è stata classificata per dimensione e intensità di segnale, assegnando un punteggio 0 (normale), 1 (lieve) oppure 2 (significativo).

Sono stati identificati 41 pazienti con TLE-AE, età media 42,9 anni, età media all'esordio dell'epilessia 34,8 anni. Principali caratteristiche: storia di crisi febbrili 0%, disturbi psichiatrici 37,0%, deterioramento cognitivo 48,6%, nella maggior parte dei casi alta frequenza critica, presenza di aura (epigastrica, déjà vu o ansia/paura). È stata trovata una forte correlazione tra AE e ipersegnale, tra anomalie EEG intercritiche/critiche e AE/ipersegnale, tra ipometabolismo FDG-PET e AE/ipersegnale. Il 41.5% dei pazienti (17) sono stati operati (età media esordio 23.8 anni), principali diagnosi istologiche displasia, gliosi, sclerosi ippocampo, tumori gliali/glioneuroni di basso grado. Dei restanti il 17.1% (7 pazienti) è stato considerato di origine disimmune dopo studio del liquor (età media esordio 48,4 anni). Outcome: Classe ILAE 1 56.1%, ILAE 2 19.5% all'ultimo follow-up (durata media 4.8 anni).

La TLE-AE si caratterizza per un buon outcome, sia nei casi a eziologia strutturale ed esordio più precoce, trattati chirurgicamente, che nei casi ad eziologia disimmune ed esordio più tardivo.

Bibliografia

1. Chakravarty K, Ray S, Kharbanda PS, Lal V, Baishya J. Temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement: A systematic review. *Acta Neurol Scand.* 2021;144(3):236–50
2. Makhalova J, Le Troter A, Aubert-Conil S, Giusiano B, McGonigal A, Trebuchon A, et al. Epileptogenic networks in drug-resistant epilepsy with amygdala enlargement: Assessment with stereo-EEG and 7 T MRI. *Clinical Neurophysiology [Internet]*. 2022; 133:94–103
3. Malter MP, Widman G, Galdiks N, Stoecker W, Helmstaedter C, Elger CE, et al. Suspected new-onset autoimmune temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement. *Epilepsia.* 2016;57(9):1485–94

Utilità diagnostica del neuroimaging a campo ultra alto (RMN 7 Tesla) nelle epilessie focali con precedenti esami neuroradiologici negativi

A. Droghini¹, P. Cappelletto^{1,2}, C. Barba^{1,2}, R. Guerrini^{1,2}, M. Lenge¹

¹ Centro di Eccellenza Neuroscienze, AOU Meyer IRCCS – Firenze

² Università degli studi di Firenze

L'obiettivo dello studio è valutare l'utilità diagnostica del neuroimaging ad ultra-alto campo (7T) nelle epilessie focali con precedenti neuroimaging negativi o inconclusivi.

Abbiamo selezionato 3 pazienti con epilessia focale.

Il primo è un ragazzo di 18 anni con episodi caratterizzati da parestesie all'arto superiore sinistro seguiti da fase di abduzione dello stesso e versione del capo verso sinistra. I monitoraggi video-EEG documentavano anomalie in regione fronto-centrale destra e del vertice e un episodio critico ad origine fronto-centrale destra. La RM 3T risultava nella norma. Il secondo è un uomo di 48 anni con crisi ipermotorie notturne. I monitoraggi video-EEG documentavano anomalie intercriche frontali sinistre ed un episodio critico con origine dalle stesse regioni. RM a 1.5T e 3T non risultavano diagnostiche. Il terzo è un uomo di 49 anni con crisi morfeiche caratterizzate da arousal, clonie palpebrali destre e posturing tonico asimmetrico degli arti superiori. Gli EEG eseguiti mostravano anomalie in regione frontale sinistra.

Le RM a 1.5T e 3T non documentavano alterazioni.

Nel primo paziente la RM a 7T evidenziava una FCD in regione premotoria destra, nel secondo evidenziava una FCD in regione dorsolaterale frontale sinistro, nel terzo una FCD in regione dorsolaterale frontale sinistro. Queste osservazioni evidenziano la superiorità della RM ad ultra-alto campo nella diagnosi di FCD in pazienti con epilessia focale e precedenti esami di RM, a campo inferiore, dubbi o negativi, evidenziandone quindi l'importanza diagnostica e terapeutica.

Bibliografia

1. Barba, C., Cossu, M., Guerrini, R., Di Gennaro, G., Villani, F., De Palma, L., Grisotto, L., Consales, A., Battaglia, D., Zamponi, N., d'Orio, P., Revay, M., Rizzi, M., Casciato, S., Esposito, V., Quarato, P.P., Di Giacomo, R., Didato, G., Pastori, C., Pavia, G.C., Pellacani, S., Matta, G., Pacetti, M., Tamburrini, G., Cesaroni, E., Colicchio, G., Vatti, G., Ascoli, S., Caulo, M., TLE Study Group, Marras, C.E., Tassi, L., 2021. Temporal lobe epilepsy surgery in children and adults: A multicenter study. *Epilepsia* 62, 128–142. <https://doi.org/10.1111/epi.16772>
2. Bartolini, E., Cosottini, M., Costagli, M., Barba, C., Tassi, L., Spreafico, R., Garbelli, R., Biagi, L., Buccoliero, A., Giordano, F., Guerrini, R., 2019. Ultra-High-Field Targeted Imaging of Focal Cortical Dysplasia: The Intracortical Black Line Sign in Type IIb. *Am. J. Neuroradiol.* *ajnr*; *ajnr*. A6298v1. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6298>
3. De Ciantis, A., Barba, C., Tassi, L., Cosottini, M., Tosetti, M., Costagli, M., Brammerio, M., Bartolini, E., Biagi, L., Cossu, M., Pelliccia, V., Symms, M.R., Guerrini, R., 2016. 7T MRI in focal epilepsy with unrevealing conventional field strength imaging. *Epilepsia* 57, 445–454. <https://doi.org/10.1111/epi.13313>

Utilizzo della Fenfluramina nel trattamento della Sindrome di Dravet: esperienza “real world” di un singolo centro

G. Ferraiuolo, A. Escher, E. Barbieri, A. Boni, V. Gentile, DM. Cordelli, T. Messana

IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Full Member of European Reference Network EpiCARE, UOC di Neuropsichiatria dell'Età Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

La Fenfluramina (FFA) è un nuovo farmaco anticrisi, recentemente approvato in Italia con programma di Accesso Controllato, per il trattamento delle crisi epilettiche associate alla sindrome di Dravet (DS) e alla sindrome di Lennox-Gastaut, come terapia aggiuntiva ad altri medicinali anticrisi in pazienti di età ≥ 2 anni [1]. La FFA aumenta i livelli di serotonina e modula positivamente il recettore sigma-1 riducendo l'eccitotossicità neuronale e favorendo i processi di plasticità sinaptica, di apprendimento e memoria [2].

Valutare la tollerabilità e l'efficacia della FFA nella riduzione delle crisi in apiressia, iperpiressia e dell'utilizzo del midazolam in una coorte di pazienti affetti da DS con mutazione del gene SCN1A, afferenti presso la Neuropsichiatria dell'età Pediatrica, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna.

Da maggio 2023 sono stati raccolti dati relativi a storia clinica, frequenza e semeiologia critica, terapia, esami genetici, neuropsicologici, cardiologici e neurofisiologici di pazienti pediatrici in trattamento con FFA.

Risultati: coorte di 4 pazienti (2 femmine, 2 maschi), età media 10 anni (range 4-18), tutti affetti da DS con crisi in apiressia e/o iperpiressia, plurimensili. In media 3 (1-4) farmaci anticrisi concomitanti. Responder rate $>50\%$: 75% dei pazienti, di cui il 25% con responder rate $>90\%$. Dose media FFA: 0.33 mg/Kg/die. Effetti collaterali: in un solo paziente inappetenza transitoria, risolta con riduzione del dosaggio della FFA. Durata media follow-up: 7 mesi.

I dati ottenuti nella nostra esperienza confermano che la FFA è efficace e ben tollerata nei pazienti con DS di età ≥ 2 anni [3].

Bibliografia

1. AIFA-Agenzia italiana del farmaco. Documento reso disponibile il 13/09/2023.
2. Fenfluramine Summary of Product Characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fintepla-epar-product-information_en.pdf.
3. Guerrini R, Specchio N, et al. An examination of the efficacy and safety of fenfluramine in adults, children, and adolescents with Dravet syndrome in a real-world practice setting: A report from the Fenfluramine European Early Access Program. *Epilepsia Open*. 2022 Dec;7(4):578-587. doi: 10.1002/epi4.12624. Epub 2022 Aug 8.

Identificazione di varianti patogene somatiche e germinali in chirurgia dell'epilessia

L. Ferri^{1,2}, E. Cifaldi^{3,4}, L. Licchetta², P. Dimartino⁵, R. Minardi², A. Perciavalle⁵, M. Seri^{3,5}, M. de Curtis⁶, F. Gozzo⁷, R. Garbelli⁶, L. Rossini⁶, M. Rizzi⁸, M. Martinoni⁹, E. Pasini², R. Michelucci², G. Marucci¹⁰, S. Asioli^{1,2}, L. Caporali², T. Pippucci³, L. Tassi⁷, F. Bisulli^{1,2}

¹ Department of Biomedical and NeuroMotor Sciences (DIBINEM), University of Bologna

² IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna (full member of the European Reference Network EpiCARE) Reference Center for Rare and Complex Epilepsies-EpiCARE, Bologna

³ Medical Genetics Unit, Polyclinic Sant'Orsola-Malpighi University Hospital, Bologna

⁴ Department of Molecular and Developmental Medicine, University of Siena

⁵ Department of Medical and Surgical Sciences (DIMEC), University of Bologna

⁶ Epilepsy Unit, IRCCS Foundation, Neurological Institute "C. Besta", Milan

⁷ "Claudio Munari" Epilepsy Surgery Center, Niguarda Hospital, Milan

⁸ Department of Neurosurgery, IRCCS Foundation, Neurological Institute "C. Besta", Milan

⁹ Division of Neurosurgery, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

¹⁰ Neuropathology Unit, IRCCS Foundation, Neurological Institute "C. Besta", Milan

Il riscontro di un'eziologia genetica alla base di lesioni epilettogene è in aumento^{1,2}. Lo scopo dello studio è investigare la prevalenza di varianti patogene somatiche-germinali in pazienti sottoposti a chirurgia dell'epilessia.

Abbiamo arruolato pazienti consecutivi operati all'Ospedale Niguarda, l'Istituto Neurologico "C. Besta", Milano e l'Ospedale Bellaria, Bologna tra il 2018-2023. Il DNA è stato estratto da campioni cerebrali freschi congelati (FF) accoppiati a sangue e tessuti cerebrali paraffinati (FFPE). Il liquor (CSF) è stato raccolto dal 2021. Progettati due pannelli genetici mirati per Displasia corticale focale (FCD)=14 geni e tumori a basso grado (LEAT)= 10 geni. I pazienti con eziologia non lesionale (NL) o altre lesioni (AL) sottoposti a sequenziamento dell'esoma. Inclusi 335 pazienti (164F, 29,5 anni [1-65]). Campioni FF per 318, FFPE per 17 e CSF per 173 pazienti. L'analisi istopatologica ha classificato i pazienti in 4 gruppi: FCD (98), LEAT (56), Cicatrici (17), AL (90) e NL (74). L'analisi preliminare su 77 FF-sangue-accoppiati e 17 FFPE (56 FCD, 28 LEAT e 10 Cicatrici) ha identificato 22 varianti patogeniche nel gruppo FCD: 6 germinali (2 TSC1, 3 DEPDC5, 1 NPRL2) e 16 somatiche (13 MTOR, 1 TSC2, 1 RHEB, 1 SLC35A2). Nel gruppo LEAT, 10 pazienti mostravano varianti somatiche patogeniche in BRAF e 1 paziente in IDH1 e TP53. Nessun paziente con cicatrici ha avuto risultati positivi. Le mutazioni di MTOR e BRAF contribuiscono principalmente ai casi di FCDII e LEAT. L'identificazione di mutazioni somatiche di SLC35A2 è in aumento nell'epilessia correlata a FCDI/MOGHE. Lo studio è stato supportato dal progetto di finalizzata Ministeriale RF- 2019-12370564, PI Francesca Bisulli.

Bibliografia

1. Moloney PB, Dugan P, Widdess-Walsh P, Devinsky O, Delanty N. Genomics in the presurgical epilepsy evaluation. *Epilepsy Res* 2022; 184:106951
2. Lopez-Rivera JA, Leu C, Macnee M, Khoury J, Hoffmann L, Coras R, et al. The genomic landscape across 474 surgically accessible epileptogenic human brain lesions

Farmaci anti-crisi nel trattamento di crisi sintomatiche acute ed epilessia secondarie ad encefaliti autoimmuni

I. Florean^{1,2*}, A. Burini^{1,2*}, G. Pauletto³, M. Valente^{1,2}, A. Vogrig^{1,2}

¹ Clinical Neurology Unit, Department of Medicine (DMED), University of Udine, Udine

² Clinical Neurology, Department of Head-Neck and Neuroscience, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale (ASU FC), Presidio Ospedaliero Santa Maria della Misericordia, Udine

³ Neurology Unit, Department of Head-Neck and Neuroscience, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale (ASU FC), Presidio Ospedaliero Santa Maria della Misericordia, Udine

* Equa contribuzione al presente lavoro

Le crisi epilettiche secondarie ad encefalite autoimmune (EA) sono tipicamente resistenti ai farmaci anti-crisi (FAC) ma possono rispondere in maniera soddisfacente all'immunoterapia. Tuttavia, l'utilizzo di FAC rimane fondamentale nei pazienti che sviluppano crisi epilettiche, anche considerata la loro predisposizione allo sviluppo di stato di male. La scelta del farmaco deve essere personalizzata in base all'eziologia dell'EA e alle sue possibili complicanze,¹ anche se mancano al momento linee guida che orientino nella scelta. Lo scopo dello studio è proporre una case series ed un algoritmo terapeutico focalizzato sull'ottimizzazione dei FAC in pazienti con crisi epilettiche ed EA.

Case series retrospettiva di pazienti con crisi sintomatiche acute secondarie ad EA o epilessia autoimmune² afferenti alla Clinica Neurologica di Udine (agosto 2007-febbraio 2024).

Su 23 pazienti con EA, 14 (60.9%) erano di sesso femminile e l'età media all'esordio clinico era di 54 anni (range:17-80). Dodici (52.2%) pazienti presentavano positività anticorpale, di cui 6 per anti-LGI1. Sedici pazienti presentavano crisi con secondaria generalizzazione e 12 stato epilettico/crisi subentranti. Tutti sono stati trattati con FAC, fra cui il più usato è stato il levetiracetam (18 pazienti), seguito dalla lacosamide (8 casi). Diciannove pazienti hanno ricevuto inoltre immunoterapia. Quattordici pazienti sono seizure-free, alcuni anche dopo sospensione di FAC, mentre 6 sono deceduti.

Considerando le peculiari caratteristiche dei pazienti con EA (es. necessità di trattamento endovenoso per propensione a crisi subentranti, possibile sviluppo di iponatremia ed effetti collaterali psichiatrici), proponiamo un algoritmo terapeutico per migliorare l'outcome epilettologico dei pazienti.

Bibliografia

1. Vogrig, Alberto, Gian Luigi Gigli, Annacarmen Nilo, Giada Pauletto, e Mariarosaria Valente. «Seizures, Epilepsy, and NORSE Secondary to Autoimmune Encephalitis: A Practical Guide for Clinicians». *Biomedicine* 11, fasc. 1 (25 dicembre 2022): 44. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11010044>.
2. Graus, F., Titulaer, M. J., Bahu, R., Benseler, S., Bien, C. G., Cellucci, T., Cortese, I., Dale, R. C., Gelfand, J. M., Geschwind, M., Glaser, C. A., Honnorat, J., Höftberger, R., Iizuka, T., Irani, S. R., Lancaster, E., Leypoldt, F., Prüss, H., Rae-Grant, A., ... Dalmau, J. (2016). «A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis». *The Lancet Neurology* (Vol. 15, Issue 4, pp. 391–404). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)

Stato epilettico mioclonico senza coma: descrizione clinico-EEG di 20 casi

I. Florindo¹, E. Mannini², F. Misirocchi², E. Galizzi², G. Avola², S. Lazzari², M. Frapporti², L. Zinno¹

¹ UO Neurologia, AZ. Ospedaliero-Universitaria di Parma

² Clinica Neurologica, Università degli Studi di Parma

Lo Stato Epilettico Mioclonico (MSE) senza coma é definito dalla presenza di scosse miocloniche con coscienza conservata¹. Le cause non sono sempre identificabili e non sono noti studi di outcome.

Analisi retrospettiva dei dati clinico-EEG di una casistica di MSE senza coma. L'eziologia post-anossica è stata esclusa. 18 pazienti (10M, 8F; età media 52 anni), 20 episodi. Eziologia: 7/20 nota s. epilettica; 1/20 SDAT, 1/20 s. di Down; 1/20 eziologia potenzialmente fatale (neoplastica). 9/20 avevano un'infezione intercorrente, 8/20 erano in terapia con antibiotici, 5/20 con altri farmaci potenzialmente causativi: selegilina, gabapentin, quetiapina, SSRI. 8/20 avevano IRC. EEG-videopoligrafia: attività di fondo variabile, in banda alfa reagente oppure theta>delta parzialmente reagente, + complessi punta, polipunta-onda generalizzati ritmici>2 Hz, con correlato sincrono/asincrono di mioclonie prossimali agli arti sup>inf, palpebrali, assiali. Nessun caso ha presentato evoluzione verso altra forma di SE. Terapia e outcome: 11/20 sono stati trattati con terapia di I linea (BDZ), 9/20 con II linea (VPA, LEV, LCM). 2/20 sono risultati refrattari, di cui 1 con decesso intraospedaliero. 2/5 pazienti con epilessia pregressa hanno avuto una recidiva di MSE. Si tratta della casistica più ampia mai descritta di MSE senza coma. La condizione di IRC può favorire la neurotossicità di alcuni farmaci². Il pattern critico EEG mostra anomalie epilettiformi ritmiche generalizzate, con attività di fondo variabile in base all' eziologia. I pazienti con epilessia hanno maggior tendenza alla recidiva. Diagnosi e gestione rapide delle cause internistiche sono necessarie nei casi sintomatici di encefalopatia acuta³.

Bibliografia

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515-23. doi: 10.1111/epi.13121. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26336950.
2. Baysal Kirac L, Aydogdu I, Acarer A, Alpaydin S, Bayam FE, Onbasi H, Bademkiran F. Myoclonic status epilepticus in six patients without epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2012 Nov 7; 1:10-3. doi: 10.1016/j.ebcr.2012.10.003. PMID: 25688046; PMCID: PMC4150636.
3. Kim HK. Myoclonic Status Epilepticus of Unknown Etiology in an Elderly Patient. *J Clin Neurol*. 2018 Jan;14(1):100-101. doi: 10.3988/jcn.2018.14.1.100. Epub 2017 Sep 27. PMID: 29141276; PMCID: PMC5765240.

Esperienza monocentrica sull'utilizzo in real-world di Cenobamato

E. Fronzoni¹, G. Pastorelli¹, C. Tanzarella¹, O.M. Malanga¹, G. Giovannelli², E. Rosati²

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), Università degli studi di Firenze

² SOD Neurologia 2, Dipartimento Neuromuscoloscheletrico e degli Organi di Senso, Azienda Ospedaliera-Universitaria Careggi, Firenze

Valutare l'efficacia, la tollerabilità e la modificazione della terapia concomitante dopo introduzione di cenobamato (CNB).

Sono stati retrospettivamente valutati i pazienti trattati con CNB afferenti al Centro Epilessia dell'AOU Careggi. Sono state valutate l'efficacia (risposta con riduzione > 50% crisi, libertà da crisi), la tollerabilità come tasso di reazioni avverse ai f-up a 3-6-9-12-18 mesi, la retention e la variazione dei farmaci anticrisi (ASM) basali, all'ultimo f-up.

Dei 56 pazienti in trattamento (60,7% donne, età media 45,7 anni) sono stati analizzati i dati dei 49 con almeno 3 mesi di f-up. Frequenza basale media di 19,58 crisi/mese (>50% crisi plurisettimanali), durata media di malattia 31 anni, numero mediano di 7 ASMs pregressi e 3 concomitanti. All'ultimo f-up la percentuale dei responsivi è stata del 75% e dei liberi da crisi del 21%, con efficacia sostanzialmente stabile ai f-up. Il 57% dei pazienti ha avuto effetti collaterali (prevalenti vertigini e sonnolenza, meno frequenti diplopia/visione offuscata, astenia). La retention è stata del 100%. E' stato possibile sospendere almeno un ASM concomitante nel 34% dei pazienti con riduzione del numero totale di ASMs nell'8% e diminuzione della dose totale nel 75%.

I risultati confermano l'efficacia di CNB in pazienti con epilessia altamente farmaco-resistente con buona tollerabilità e retention-rate. La regressione degli eventi avversi dopo riduzione dei concomitanti farmaci Na-bloccanti e GABA-ergici, senza riduzione dell'efficacia del CNB, con miglioramento della compliance e della qualità di vita del paziente, conferma la loro relazione con le interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche del farmaco.

Bibliografia

1. *Pharmacoresistance - Epidemiology, mechanisms, and impact on epilepsy treatment* M. Janmohamed M J Brodie, P. Kwan
2. *Safety and efficacy of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizure: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-response trial* Gregory L Krauss Prof, Pavel Klein MD, Sang Kun Lee Prof, Ivan Milanov Prof, Maja Milovanovic MD, Bernhard J Steinhoff Prof, Marc Karim MD.

Un caso di sospetta Epilessia Associata ad Autoimmunità (AAE) anticorpo-negativa: raccolta longitudinale a lungo termine di dati EEG, RMN e PET encefalo

A. Giglio¹, A. Stabile², C. Ferrarese¹, S. Beretta¹

¹ Università di Milano-Bicocca, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Neurologia, Monza

² Epilettologia clinica e sperimentale, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

L'Epilessia associata ad autoimmunità (AAE) definisce una predisposizione cronica alle crisi, per risposta autoimmune e/o alterazione strutturale cerebrale, anche in caso di autoanticorpi negativi¹. Riportiamo dati clinici e strumentali di una paziente con sospetta AAE anticorpo-negativa seguita per 4 anni.

Sono riportati e discussi dati clinici, laboratoristici, elettroencefalografici, neuroradiologici e PET.

Donna di 65 anni con ricorrenti crisi focali afasiche ed episodi di stato epilettico non convulsivo afasico. L'EEG critico ha mostrato delle scariche diffuse, con predominanza temporale destra. Gli EEG intercritici sono risultati normali o con anomalie epilettiformi sulle derivazioni temporali sinistre. L'analisi liquorale ha mostrato lieve bandeggio su siero e liquor (isoelectrofocusing profilo 4). La ricerca di anticorpi anti-antigeni neuronali intracellulari e di superficie è risultata negativa su siero e liquor. La RM encefalo è risultata negativa fino al 4° anno di malattia, quando ha mostrato una transitoria iperintensità fronto-mesiale bilaterale in T2/FLAIR, con restrizione della diffusione. La FDG-PET cerebrale ha mostrato lieve-moderato ipometabolismo frontale bilaterale all'esordio, progredito al 4° anno di malattia. L'APE2 score 2 al 4 anno di malattia risultava essere 5. Cause infettive, paraneoplastiche e neurodegenerative sono state escluse. La terapia anticrisi è risultata parzialmente efficace, mentre la terapia steroidea ad alta dose ha risolto prontamente gli episodi di stato epilettico focale. Da allora è stata impostata una immunoterapia cronica con Micofenolato.

I dati clinici, EEG e PET-FDG possono supportare la diagnosi di AAE, nonostante la negatività dello screening auto anticorpale, e promuovere una precoce immunoterapia.

Bibliografia

1. Steriade C, Britton J, Dale RC, et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia*. 2020;61(7):1341-1351. doi: 10.1111/epi.16571.
2. Dubey D, Singh J, Britton JW, et al. Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(7):1181-1189. doi: 10.1111/epi.13797.

Dati di efficacia e tollerabilità dell'utilizzo di Cannabidiolo in una popolazione di pazienti adulti con sindrome di Lennox-Gastaut

E. Micalizzi^{(1,2)*}, *M.C. Cioclu*^{(3,4)*}, *G. Giovannini*⁽⁵⁾, *A.E. Vaudano*^(3,5), *I. Pappalardo*⁽¹⁾, *A. Ferrari*⁽¹⁾, *P. Mattioli*^(1,6), *D. Arnaldi*^(1,6), *F. Villani*^{(1)*}, *S. Meletti*^{(3,5)*}

⁽¹⁾ *Unità di Neurofisiopatologia e Centro Epilessia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova*

⁽²⁾ *PhD Program in Clinical and Experimental Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Modena*

⁽³⁾ *Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia*

⁽⁴⁾ *Unità di Neurologia, Ospedale Civile di Imola*

⁽⁵⁾ *Unità di Neurologia, Ospedale Civile di Baggiovara, Azienda Ospedaliera-Universitaria, Modena*

⁽⁶⁾ *Dipartimento di Neuroscienze (DINOEMI), Università di Genova*

* Ugual contributo

Il cannabidiolo (CBD) è approvato in Italia come trattamento in add-on in pazienti con sindrome di Dravet, Lennox-Gastaut (LGS) e Sclerosi Tuberosa (TSC). Tuttavia, i dati di efficacia e tollerabilità in pazienti adulti sono ad oggi limitati.

Sono stati raccolti prospetticamente i dati clinici e strumentali di pazienti adulti affetti da LGS in trattamento con CBD seguiti presso i Centri Epilessia dell'Ospedale Policlinico San Martino (Genova) e dell'Ospedale Civile di Baggiovara (Modena) da settembre 2021 a gennaio 2024. Sono stati quindi analizzati i dati di efficacia e di tollerabilità.

Sono stati reclutati 18 pazienti (età 18-51 anni, età mediana 26.5) di cui il 50% di sesso femminile. La frequenza mensile delle crisi alla baseline era di 75.8 ± 93.5 (12-430) e delle crisi con caduta, presenti in 15/18 pazienti, era pari a 7.9 ± 13.9 (1-60). Al follow up a 6 mesi e a 12 mesi la retention rate è stata rispettivamente del 100% e 92.9%. I responder sono stati pari al 50% a 6 mesi e 35.7% a 12 mesi, con una maggior riduzione delle crisi con caduta e in cluster. Non sono state riportate reazioni avverse di grado severo. Undici pazienti hanno sperimentato almeno un effetto avverso, che è stato lieve nel 71% dei casi.

Il trattamento con CBD in pazienti adulti con LGS si è dimostrato efficace nel ridurre significativamente le crisi con caduta e in cluster, con un buon profilo di tollerabilità.

Bibliografia

1. Vicino W, Muccioli L, Pondrelli F, Licchetta L, Stipa C, Mostacci B, Vito LD, Ferri L, Cancellarini C, Sold M, Tinuper P, Bisulli F. Real-world experience with cannabidiol as add-on treatment in drug-resistant epilepsy. *Seizure*. 2023 Oct; 111:39-41. doi: 10.1016/j.seizure.2023.07.009.
2. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, Greenwood SM, Roberts C, Checketts D, VanLandingham KE, Zuberi SM; GWPCARE3 Study Group. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 May 17;378(20):1888-1897. doi: 10.1056/NEJMoa1714631.
3. Lattanzi S, Trinka E, Russo E, Striano P, Citraro R, Silvestrini M, Brigo F. Cannabidiol as adjunctive treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome. *Drugs Today (Barc)*. 2019 Mar;55(3):177-196. doi: 10.1358/dot.2019.55.3.2909248.

Utilizzo di pulse therapy con metilprednisolone in una coorte di 30 pazienti pediatrici con epilessia farmacoresistente

C. Paris^{1,2}, R. Previtali^{2,3}, S. Masnada¹, S. Olivotto¹, S.M. Bova¹, B. Scelsa¹, E. Alfei¹, P. Veggiotti^{2,3}, M. Lodi¹

¹ S.C. Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", Milano

² Università degli studi di Milano, Scuola di specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Milano

³ Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano

La pulse therapy con steroidi è dimostrata capace di ridurre la frequenza critica in pazienti con encefalopatia epilettica, nonostante il meccanismo d'azione alla base della sua efficacia non sia noto.

L'obiettivo di questo studio è valutare nel tempo la variazione della frequenza critica e del pattern EEG nei pazienti. È stata condotta una raccolta retrospettiva di dati clinici ed elettroencefalografici di 30 pazienti pediatrici affetti da epilessia farmacoresistente che hanno effettuato pulse therapy con metilprednisolone EV dal 2019 ad oggi presso la Neurologia Pediatrica dell'ospedale "V. Buzzi" di Milano dei quali abbiamo valutato la frequenza critica e i tracciati elettroencefalografici prima, dopo la terapia e a distanza di 6 mesi dal termine. La coorte dei pazienti era composta da 12 pazienti (età media 6,3 anni) con diagnosi di Sindrome di Lennox-Gastaut, 12 con diagnosi di CSWS e 6 con epilessia mioclonico-astatica. Lo schema terapeutico prevedeva la somministrazione di boli EV di metilprednisolone al dosaggio di 20 mg/kg die (30 mg/kg die in due pazienti) in cicli mensili di tre giorni ogni mese per un totale di 6 cicli (minimo 2, massimo 8).

I risultati hanno mostrato un significativo miglioramento nella frequenza critica anche dopo 6 mesi, nel gruppo di pazienti con diagnosi di Sindrome di Lennox-Gastaut e epilessia mioclonico-astatica. A livello elettroencefalografico abbiamo osservato un netto miglioramento in almeno il 50% dei pazienti con CSWS dell'organizzazione del sonno notturno.

I nostri risultati suggeriscono l'efficacia dello schema terapeutico utilizzato nel nostro centro per il trattamento di encefalopatie epilettiche farmacoresistenti.

Bibliografia

1. Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Omatsu H, Koike T, Yoshitomi S, Yamaguchi T, Otani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H. Methylprednisolone pulse therapy in 31 patients with refractory epilepsy: A single-center retrospective analysis. *Epilepsy Behav.* 2020 Aug; 109:107116. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107116. Epub 2020 May 6. PMID: 32388139.
2. Pera MC, Randazzo G, Masnada S, Dontin SD, De Giorgis V, Balottin U, Veggiotti P. Intravenous methylprednisolone pulse therapy for children with epileptic encephalopathy. *Funct Neurol.* 2015 Jul-Sep;30(3):173-9. doi: 10.11138/fneur/2015.30.3.173. PMID: 26910177; PMCID: PMC4610752.

Quale ruolo per il dosaggio plasmatico dell'hpCBD nelle epilessie farmacoresistenti?

M. Perulli¹, L. Santucci², M. Bianchetti¹, A. Falco¹, M. Picilli¹, M.L. Gambardella¹, M. Quintiliani¹, I. Contaldo¹, C. Veredice¹, J. Gervasoni², D.I. Battaglia¹

¹ UOC Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

² UOC Chimica, Biochimica e Biologia Molecolare Clinica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

HpCBD è approvato in Italia per il trattamento di diverse epilessie rare. Nonostante le evidenze sulle interazioni farmacocinetiche con altri farmaci¹, la minor biodisponibilità nei soggetti under-18² e l'aumento della biodisponibilità con pasti grassi³, il dosaggio plasmatico del CBD è poco utilizzato nella pratica clinica. Il nostro obiettivo è descrivere i predittori dei livelli plasmatici in termini di età, variazioni di dieta e interazioni farmacocinetiche e il rapporto con l'efficacia.

Da settembre 2022 abbiamo sottoposto a dosaggio plasmatico, effettuato con HPLC-MS, tutti i pazienti seguiti presso la nostra struttura per epilessia farmacoresistente in terapia con hpCBD. Riportiamo i risultati sui primi 48 campioni, raccolti in 24 pazienti.

I pazienti al momento del dosaggio avevano un'età mediana di 10,3 anni (min-max 1,3-37,4; range interquartile 3,8-20,8). La diagnosi era: LGS (13), DS (3), encefalopatia epilettica e di sviluppo (8). Il dosaggio plasmatico (mediana 80,8 ng/ml, min-max 11,3-37,4; range interquartile 3,9-19,5) correlava con la dose assunta (mediana 15,6mg/kg/die, range 10,2-19,4; Rho 0,637, $p < 0,001$) e, corretti per quest'ultima, era influenzato anche dall'età (Rho 0,637, $p < 0,001$). Non significativi invece il tempo di assunzione, diagnosi e farmaci concomitanti. Pazienti con dosaggi multipli, in corrispondenza di perdite di efficacia, hanno mostrato fluttuazioni fino al 259% dei livelli plasmatici in assenza di modifiche farmacologiche.

La biodisponibilità di hpCBD può ridursi significativamente nei bambini più piccoli e il monitoraggio plasmatico può essere utile per spiegare perdite di efficacia. Sono necessari dati più estesi per studiare le interazioni farmacocinetiche con la dieta e le terapie concomitanti.

Bibliografia

1. Gilmartin CGS, Dowd Z, Parker APJ, Harijan P. Interaction of cannabidiol with other antiseizure medications: A narrative review. *Seizure*. 2021 Mar; 86:189-196. doi: 10.1016/j.seizure.2020.09.010. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33541771.
2. Contin M, Mohamed S, Santucci M, Lodi MAM, Russo E, Mecarelli O, Cbd LICE Italy Study Group. Cannabidiol in Pharmacoresistant Epilepsy: Clinical Pharmacokinetic Data from an Expanded Access Program. *Front Pharmacol*. 2021 Mar 3; 12:637801. doi: 10.3389/fphar.2021.637801. PMID: 33746760; PMCID: PMC7966506.
3. Gilmartin CGS, Dowd Z, Parker APJ, Harijan P. Interaction of cannabidiol with other antiseizure medications: A narrative review. *Seizure*. 2021 Mar; 86:189-196. doi: 10.1016/j.seizure.2020.09.010. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33541771.

Epilessia da lettura in un giovane adulto

L. Quaranta, F. Zellini, E. Paolucci, L.M. Cupini

UOC Neurologia e Stroke Unit, Ospedale Sant'Eugenio - ASL RM2, Roma

L'epilessia con crisi indotte da lettura (EwRIS) è una sindrome epilettica rara, combinata, generalizzata e focale, ad eziologia poligenica, caratterizzata da crisi miocloniche riflesse coinvolgenti i muscoli oro-facciali, innescate dalla lettura. Descriviamo tale sindrome in un giovane adulto.

Uomo di 49 anni giunto al DEA per crisi epilettica tonico clonica generalizzata, mentre era al lavoro. In anamnesi episodi di perdita di coscienza ed episodico tremore della mandibola comparsi da 5 mesi. Diabete mellito. Ipotiroidismo. L'EEG eseguito in urgenza non ha documentato anomalie. Un VIDEO-EEG eseguito a riposo e durante la lettura di un libro prima ad alta voce poi mentalmente, ha documentato, clusters di punte bifasiche e rare polipunte di medio voltaggio sulle sedi fronto-temporali bilaterali durante la lettura endofasica; durante SLI evidenza di trascinamento fotico bilaterale per tutte le frequenze di stimolo. Assenti anomalie epilettiformi in sonno o al risveglio all'EEG holter. La RM encefalo con mdc non ha documentato lesioni. L'introduzione della terapia anti-crisi con eslicarbazepina, ha determinato un incremento delle crisi, quindi è stata sospesa. Con l'introduzione di acido valproico si è osservata la scomparsa delle crisi e delle anomalie EEG. Nel caso descritto, una anamnesi approfondita unitamente allo studio neurofisiologico -a riposo, durante stimolo trigger e holter - con e senza terapia, hanno consentito una precoce diagnosi di EwRIS. L'assenza di clonie agli arti, le crisi e le anomalie epilettiformi evocate dalla lettura, l'assenza di una distribuzione circadiana, ne supportano la diagnostica differenziale. Lo studio con la RM funzionale e con la genetica potranno contribuire a migliorarne la definizione anatomico-funzionale.

Bibliografia

1. Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbout R, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022; 63:1443–1474
2. Reading epilepsy today: a scoping review and meta-analysis of reports of the last three decades. Kristijonas Puteikis, Rūta Mameniškienė, Peter Wolf.
3. Orofacial reflex myocloni. Definition, relation to epilepsy syndromes, nosological and prognosis significance. A focused review. Elza Marcia Yacubian, Peter Wolf. *Seizure* 201; 30; 1-5

Fenfluramina: nuovi orizzonti terapeutici

M. Quartana¹, L. Patti¹, V. Savarino¹, N. Vaccaro¹, Y. Gazzitano¹, V. Manco¹, R. Pitino², D. Buffa², G. Santangelo²

¹ Department of Sciences for Health Promotion and Mother and Child Care "G. D'Alessandro", University of Palermo

² Presidio Ospedaliero ARNAS Civico Di Cristina Benfratelli, Department of Neuropsychiatry of Child and Adolescence, Palermo

La fenfluramina è un derivato anfetaminico, agonista serotoninergico, che agisce inibendo la ricaptazione della serotonina a livello dei terminali sinaptici; è stato riproposto per il suo effetto antiepilettico ed indicato come terapia aggiuntiva per il trattamento di crisi associate alla sindrome di Dravet e alla sindrome di Lennox-Gastaut in pazienti di età pari o superiore ai 2 anni. L'obiettivo del nostro studio è stato di valutare la riduzione della frequenza delle crisi e l'incidenza di mortalità, in pazienti con criteri non riconducibili a DS e LGS. Abbiamo arruolato tre pazienti con età media di 4,3 anni, una con sindrome di Dravet (genetica negativa), una con encefalopatia di tipo malformativo e uno con encefalopatia ipossico-ischemica. La media del follow-up è stata 18 mesi. Al baseline la frequenza settimanale delle crisi era plurisettimanale. A 6 mesi, 3/3 pazienti hanno riportato una riduzione delle crisi del 60%, a 12 mesi dell'80% e a 18 mesi del 98%. È stata osservata una riduzione della necessità di terapia al bisogno e aumento dei giorni liberi da crisi. 2/3 pazienti hanno riportato un miglioramento dell'outcome cognitivo. Nessuno ha riportato effetti collaterali. L'efficacia di un trattamento che fornisca un periodo di tempo libero da crisi influisce positivamente sia sulla qualità della vita che sullo sviluppo neurologico. Nei pazienti con crisi convulsive non controllate con la terapia farmacologica in corso, il trattamento con fenfluramina, in aggiunta alle terapie esistenti, ha portato ad una riduzione statisticamente significativa della frequenza delle crisi.

Bibliografia

1. *Lieven L., Sullivan J., Knupp K., et al. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019 Dec 21; 394(10216):2243-2254. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32500-0.*
2. *Cross JH et al. Seizure. 2021 Dec; 93:154-159.*
3. *Sourbron J, Lagae L. Fenfluramine: a plethora of mechanisms? Front Pharmacol. 2023 May 12; 14:1192022. doi: 10.3389/fphar.2023.1192022. PMID: 37251322; PMCID: PMC10213522.*

Influenza delle caratteristiche del sonno di pazienti con sospetta epilessia sui risultati dell'EEG in privazione di sonno: dati preliminari

F. Rinaldi^{1,2}, B. Nucera^{1,3}, D. Flore¹, S. Mariozzi¹, L. Ferini-Strambi⁴, K. Richter⁵, E. Trinka⁶

¹ Reparto di Neurologia, Ospedale di Merano (SABES-ASDAA), Merano

² Paracelsus Medical University, 90419, Nuernberg

³ Paracelsus Medical University, 5020 Salzburg

⁴ IRCCS Istituto Scientifico San Raffaele, Dipartimento di Neuroscienze, Centro per i disturbi del Sonno-Neurologia, Milano

⁵ University Clinic for Psychiatry and Psychotherapy, Klinikum Nuernberg, Paracelsus Medical University, Nuremberg

⁶ Department of Neurology, Christian Doppler University Hospital, Member of European Reference Network EpiCARE, Paracelsus Medical University, Centre for Cognitive Neuroscience, Salzburg

Questo studio vuole indagare l'influenza delle caratteristiche del sonno del paziente con sospetta epilessia e scariche epilettiformi intercritiche (IED) registrate all'EEG in privazione di sonno (S-EEG) registrato al mattino. 44 pazienti con sospetta prima crisi epilettica (45.5% donne, media 49 anni) sono stati reclutati prospetticamente. Sono state raccolte informazioni su: semiologia delle crisi, demografia, neuroimaging, risultati dello S-EEG (parametri del sonno, numero e caratteristiche degli IED). I pazienti hanno inoltre compilato quattro questionari sulle caratteristiche del sonno (cronotipo, insonnia, eccessiva sonnolenza diurna (ESD), RLS). I risultati hanno mostrato un aumentato numero di IED nei pazienti con cronotipo mattutino rispetto al serotino, senza differenze sui parametri del sonno, incluso il Total Sleep Time (TST).

I pazienti con ESD mostrano un aumento del TST, ma un numero minore di IED. I pazienti con Insonnia vi è un numero lievemente aumentato di IED, pur con una durata di TST simile tra i due gruppi.

I risultati di questo studio mostrano una correlazione tra il cronotipo del paziente e il riscontro di IED allo S-EEG, con un maggiore numero di anomalie nei pazienti con cronotipo mattutino. Anche i pazienti con insonnia mostrano un aumentato numero di anomalie, a differenza dei pazienti affetti da ESD.

Infine, non è stata riscontrata una correlazione tra la durata del sonno e il numero di IEDs, suggerendo che l'utilità di questo strumento diagnostico sia più legata alla privazione di sonno che precede l'esame, rispetto al raggiungimento dello stato di sonno durante la registrazione.

Bibliografia

1. Nobili L, Frauscher B, Eriksson S, Gibbs SA, Halasz P, Lambert I, Manni R, Peter-Derex L, Proserpio P, Provini F, de Weerd A, Parrino L. Sleep and epilepsy: A snapshot of knowledge and future research lines. *J Sleep Res.* 2022 Aug;31(4):e13622. doi: 10.1111/jsr.13622. Epub 2022 Apr 29. PMID: 35487880; PMCID: PMC9540671.
2. Peltola, M. E., Leitinger, M., Halford, J. J., Vinayan, K. P., Kobayashi, K., Pressler, R. M., Mindruta, I., Mayor, L. C., Lauronen, L., & Beniczky, S. (2023). Routine and sleep EEG: Minimum recording standards of the International Federation of Clinical Neurophysiology and the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 64(3), 602–618.

Uso compassionevole del cenobamato: dati dall'esperienza clinica nazionale

R. Roberti¹, S. Lattanzi², G. Assenza³, G. Boero⁴, L. Canafoglia⁵, V. Chiesa⁶, C. Di Bonaventura⁷, M. Elia⁸, E. Ferlazzo⁹, A. Gambardella¹⁰, A. Giordano¹¹, A. La Neve¹², C. Liguori¹³, S. Meletti¹⁴, F. Operto¹, N. Pietrafusa¹⁵, M. Puligheddu¹⁶, E. Rosati¹⁷, E. Tartara¹⁸, P. Tinuper¹⁹, G. Vatti²⁰, F. Villani²¹, E. Russo¹, G. Di Gennaro¹, G. Di Gennaro²²

¹ Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro

² Clinica Neurologica, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Politecnica delle Marche, Ancona

³ Unità di Neurologia, Neurofisiologia e Neurobiologia, Dipartimento di Medicina, Università Campus Bio-Medico, Roma

⁴ S. C. di Neurologia, Ospedale Santissima Annunziata, Taranto

⁵ S. S. Diagnostica Epilettologica Integrata, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Besta, Milano

⁶ Centro Epilessia "R. Canger" - Neurologia dell'età evolutiva - ASST Santi Paolo Carlo, Milano

⁷ Dipartimento di Neuroscienze Umane, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma

⁸ U.O.C. di Neurologia e Neurofisiopatologia Clinica e Strumentale, IRCCS Oasi Maria SS, Troina

⁹ Centro Regionale Epilessie, GOM "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria

¹⁰ Istituto di Neurologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro

¹¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

¹² Dipartimento di biomedicina traslazionale e neuroscienze, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

¹³ Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma

¹⁴ Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia

¹⁵ Neurologia dell'Epilessia e Disturbi del Movimento, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

¹⁶ Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari

¹⁷ SOD Neurologia 2, Dipartimento Neuromuscoloscheletrico e degli Organi di Senso, AOU Careggi, Firenze

¹⁸ Centro Epilessia, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

¹⁹ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

²⁰ Dipartimento di Scienze mediche, chirurgiche e neuroscienze, Università degli Studi di Siena

²¹ Centro Regionale per la Diagnosi e la Cura dell'Epilessia, U.O. Neurologia e Servizio di Neurofisiopatologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

²² IRCCS Neuromed, Pozzilli

Valutare l'efficacia, la tollerabilità e l'impatto sulle terapie concomitanti di cenobamato.

Sono stati retrospettivamente raccolti i dati da 21 Centri italiani partecipanti al programma di uso compassionevole di cenobamato. L'efficacia è stata valutata come tasso di risposta (riduzione $\geq 50\%$ della frequenza delle crisi), percentuale di pazienti liberi da crisi, e variazione percentuale mediana della frequenza di crisi rispetto al basale; mentre la tollerabilità come tasso di reazioni avverse. Infine, sono stati riportati il tasso di dropout e la variazione percentuale della dose definita giornaliera (DDD) per ciascun gruppo di farmaci anticrisi (ASMs) concomitanti dopo 12 mesi di trattamento. Sono stati estratti i dati di 236 pazienti (53.8% femmine, età mediana 38 anni), con una frequenza basale mediana di 15 crisi/mese, un numero mediano di 7 ASMs pregressi e 3 concomitanti. Dopo 12 mesi di trattamento, la percentuale di pazienti responder e seizure-free è stata rispettivamente del 57.9% e del 14%, con una riduzione mediana della frequenza di crisi del 75%. Il 56.3% della coorte ha sperimentato almeno un evento avverso (principalmente sonnolenza e vertigine), nessuno di questi grave. Il tasso di dropout è stato complessivamente del 21%, principalmente per inefficacia (16/38 casi). Nel 47% dei pazienti è stato sospeso almeno un ASM concomitante, riducendo soprattutto la DDD dei sodio bloccanti (-23.08%; $Q_1 = -56.23\%$, $Q_3 = 0$). I risultati di questo studio supportano l'efficacia di cenobamato anche nei pazienti con epilessia altamente farmacoresistente, con eventi avversi di entità lieve-moderata e un impatto sul tipo/posologia di ASMs concomitanti.

Perampanel. Profilo real world di effectiveness dallo studio COMPARE

E. Russo², A. Iudice¹, R. Roberti², C. De Caro^{2,3}, G. Di Gennaro²

¹ già Centro Regionale Epilessia, AOUP Pisa

² Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro

³ Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

Valutare l'esperienza real-world con perampanel (PER) a lungo termine.

È stata condotta un'analisi per sottogruppi dei dati dello studio nazionale spontaneo COMPARE¹, condotto presso 22 Centri Epilessia nel periodo 2018-2021, valutando la retention, l'efficacia, la tollerabilità della terapia in add-on con PER, nonché il suo impatto sui farmaci anticrisi (ASMs) concomitanti.

Sono stati inclusi 355 pazienti adulti di età mediana di 40 anni, con crisi focali (FS) ± generalizzazione bilaterale tonico-clonica (FBTCS), trattati con PER (posologia mediana 6mg/die a 12 mesi) in aggiunta a un numero mediano di 2 ASMs, con follow-up fino a 36 mesi. Durante il periodo di osservazione, è stato registrato un tasso di dropout del 28.7% (incluso 28/102 pazienti persi al follow-up). L'efficacia è progressivamente aumentata col tempo (tasso responder + seizure free dal 49.1% al 66.7%), con una probabilità di risposta significativamente minore nei pazienti con >2 ASMs pregressi (Odds Ratio: 0.06 (0.01-0.39), p=0.003). Il 26% dei pazienti ha riportato almeno 1 evento avverso (nessuno di questi grave), prevalentemente capogiri, irritabilità e sonnolenza. A 12 mesi di trattamento, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa della dose definita giornaliera (DDD) degli ASMs concomitanti appartenenti alla classe dei sodio bloccanti (p=0.0004) e dei ligandi di SV2A (p<0.0001).

I risultati di questo studio spontaneo multicentrico confermano l'efficacia e la tollerabilità della terapia aggiuntiva con PER in una coorte di pazienti adulti con FS±FBTCS trattati fino a 36 mesi, ed evidenziano l'impatto significativo sulla DDD di alcune classi di ASMs concomitanti.

Bibliografia

1. Roberti R, Di Gennaro G, Anzellotti F, Arnaldi D, Belcastro V, Beretta S, Boero G, Bonanni P, Canafoglia L, D'Aniello A, Dainese F, De Caro C, Di Gennaro G, Di Giacomo R, DiFrancesco JC, Dono F, Falcicchio G, Ferlazzo E, Foschi N, Franciotta S, Gambardella A, Giordano A, Iannone LF, Labate A, La Neve A, Lattanzi S, Leggio U, Liguori C, Maschio M, Nilo A, Operto FF, Pascarella A, Pauletto G, Renna R, Strigaro G; COMPARE Study Group; Russo E. A real-world comparison among third-generation antiseizure medications: Results from the COMPARE study. *Epilepsia*. 2024 Feb;65(2):456-472. doi: 10.1111/epi.17843. Epub 2023 Dec 16. PMID: 38052481.

Efficacia e sicurezza di Stiripentolo nella prevenzione e cessazione dello Stato Epilettico: Review Sistemática dei dati di letteratura

N. Specchio¹, S. Auvin²⁻³⁻⁴, A. Strzelczyk⁵, F. Brigo⁶, V. Villanueva⁷, E. Trinka⁸⁻⁹⁻¹⁰

¹ Neurology, Epilepsy and Movement Disorders Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Member of ERN EpiCARE, Rome

² Université Paris Cité, INSERM NeuroDiderot, Paris

³ APHP, Robert Debré University Hospital, Pediatric Neurology Department, CRMR epilepsies rares, Member of ERN EpiCARE, Paris

⁴ Institut Universitaire de France (IUF), Paris

⁵ Goethe-University Frankfurt, Epilepsy Center Frankfurt Rhine-Main, Department of Neurology, University Hospital Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany

⁶ Department of Neurology, Hospital of Merano (SABES-ASDAA), Merano

⁷ Refractory Epilepsy Unit, Neurology Service, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Member of ERN EpiCARE, Valencia

⁸ Department of Neurology, Christian-Doppler University Hospital, Paracelsus Medical University, Centre for Cognitive Neuroscience, Member of ERN EpiCARE, Salzburg

⁹ Neuroscience Institute, Christian-Doppler University Hospital, Paracelsus Medical University, Centre for Cognitive Neuroscience, Salzburg

¹⁰ Institute of Public Health, Medical Decision-Making and HTA, UMIT – Private University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Hall in Tyrol

Lo stiripentolo è un farmaco antiepilettico strutturalmente unico approvato per il trattamento della sindrome di Dravet (DS). È stata condotta una revisione sistematica per valutare l'efficacia e la sicurezza dello stiripentolo nel ridurre la durata o la frequenza dello stato epilettico (SE) nei pazienti con DS o con qualsiasi epilessia caratterizzata da SE ricorrente. Sono stati analizzati i database PubMed e Cochrane. Sono stati inclusi gli studi con dati sull'effetto dello stiripentolo sull'outcome dello SE (cessazione dello SE, riduzione della frequenza o della durata della SE). Su 66 studi indentificati, 17 erano idonei all'inclusione: 2 studi erano su animali e 15 studi sull'uomo (n=474, 1,1-78 anni). I risultati di studi osservazionali retrospettivi o prospettici hanno dimostrato che l'aggiunta di stiripentolo ha ridotto l'incidenza di SE in pazienti con DS e altre encefalopatie dello sviluppo ed epilettiche (DEE). Dal 41 al 100% dei pazienti (media 68%) ha avuto una riduzione $\geq 50\%$ degli episodi di SE dopo l'inizio dello stiripentolo e il 77% dei pazienti (range 26%-100%) è diventata libera da SE. Inoltre, il trattamento acuto con stiripentolo è stato efficace per la cessazione dello SE super-refrattario. Lo stiripentolo è stato generalmente ben tollerato. Lo stiripentolo riduce l'incidenza di SE nei pazienti con DS. I dati provenienti da un numero limitato di pazienti suggeriscono inoltre che lo stiripentolo è un trattamento utile in altre DEE e negli adulti con SRSE. Studio sostenuto da Biocodex.

Bibliografia

1. Agenzia Europea dei Medicinali. Diacomit. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. https://www.ema.europa.eu/it/documents/product-information/diacomit-epar-product-information_it.pdf. Pubblicato nel 2007. Accesso al 23 febbraio 2024.

Poster

EPILETTOLOGIA IN ETÁ ADULTA E ANZIANA

Ruolo del perampanel nel trattamento della sindrome SMART (Stroke-like Migraine Attacks after Radiation Therapy): un caso clinico

R. Agosto¹, S. Consoli¹, F. Dono¹, G. Evangelista¹, C. Corniello¹, S. Cipollone¹, S. De Angelis¹, D. Liviello¹, P. Quintieri¹, M. Dasara¹, S. Pollutri¹, F. Anzellotti¹, S. L. Sensi^{1,2,3}

¹ Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Science, University "G. D'Annunzio" of Chieti-Pescara

² Behavioral Neurology and Molecular Neurology Units, Center for Advanced Studies and Technology - CAST-, University G. d'Annunzio of Chieti-Pescara

³ Institute for Mind Impairments and Neurological Disorders - iMIND, University of California - Irvine

La sindrome SMART (Stroke-like Migraine Attacks after Radiation Therapy) è una rara complicanza tardiva della radioterapia cerebrale, manifestandosi da 2 a 14 anni dopo il trattamento. La SMART è caratterizzata da cefalee ricorrenti, deficit neurologici focali e crisi epilettiche.

Riportiamo il caso di una donna di 24 anni, con diagnosi di epilessia correlata a tumore cerebrale in trattamento con levetiracetam. La paziente era stata sottoposta due anni prima a rimozione chirurgica di astrocitoma (IDH-1 mutato, grado 3) e successiva radioterapia (dose totale 54 Gy). Si osservava sviluppo di manifestazioni (1/mese) caratterizzate da parestesie ed ipostenia dell'arto superiore sinistro, stato confusionale, successiva cefalea a caratteristiche emicraniche. Tali episodi presentavano una durata prolungata (> 60 minuti). Al monitoraggio EEG non venivano riscontrate anomalie epilettiformi. La paziente veniva sottoposta a RM encefalo che escludeva recidiva di tumore cerebrale.

Nel sospetto di una sindrome di SMART, veniva dapprima proposta terapia corticosteroidea che veniva rifiutata da parte della paziente. Si effettuava quindi trial farmacologico con add-on con perampanel che dimostrava scomparsa degli episodi descritti, persistente al follow-up a 6 mesi.

La stretta correlazione clinica tra introduzione della terapia con perampanel e scomparsa delle manifestazioni cliniche potrebbero supportare un ruolo del glutammato nell'eziopatogenesi della SMART. Nei pazienti con controindicazione alla terapia corticosteroidea o che rifiutano tale approccio farmacologico, la somministrazione di perampanel potrebbe costituire una possibile opzione terapeutica.

Bibliografia

1. Black DF, Bartleson JD, Bell ML, Lachance DH. SMART: stroke-like migraine attacks after radiation therapy. *Cephalalgia*. 2006;26(9):1137-1142. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01184.x.
2. Ota Y, Liao E, Shah G, Srinivasan A, Capizzano AA. Comprehensive Update and Review of Clinical and Imaging Features of SMART Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2023;44(6):626-633. doi: 10.3174/ajnr.A7859
3. Di Stefano AL, Berzero G, Ducray F, et al. Stroke-like events after brain radiotherapy: a large series with long-term follow-up. *Eur J Neurol*. 2019;26(4):639-650. doi: 10.1111/ene.13870

Una coorte naturalistica di pazienti affetti da epilessia a possibile genesi autoimmune. Correlazioni cliniche e metaboliche

L. Argenti¹, P. Mattioli¹, D. Cerne¹, F. Massa^{1,3}, M. Losa¹, V. Costa¹, L. Lombardo¹, F. Calizzano¹, A. Giberti¹, E. Micalizzi², S. Morbelli^{4,5}, L. Roccatagliata^{6,7}, B. Orso¹, M. Pardini^{1,3}, L. Benedetti^{1,3}, D. Arnaldi^{1,5}, F. Villani⁵

¹ Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health (DINOEMI), University of Genoa, Largo Daneo 3, 16132, Genoa

² Neurophysiopathology Unit and epilepsy center, IRCCS Ospedale Policlinico S. Martino, Genoa

³ Clinical Neurology Unit, IRCCS Ospedale Policlinico S. Martino, Genoa

⁴ Nuclear Medicine Unit, AOU Città Della Salute e Della Scienza di Torino

⁵ Department of Medical Sciences, University of Turin

⁶ Department of Neuroradiology, Ospedale Policlinico San Martino IRCCS, Genoa

⁷ Department of Health Sciences (DISSAL), University of Genoa

L'identificazione di epilessia associata ad autoimmunità (autoimmune-associated epilepsy, AAE) è rilevante per le ricadute terapeutiche. Scopo dello studio è la fenotipizzazione dei pazienti con esordio di epilessia a possibile eziologia autoimmune.

Retrospectivamente, abbiamo raccolto dati demografici, clinici (compreso APE2-score e outcome all'ultima visita), elettroencefalografici, neuroimaging (MRI, FDG-PET) e bioumorali (compresi autoanticorpi contro antigeni di superficie o intracellulari) di pazienti con epilessia con sospetto clinico di AAE. Abbiamo comparato dati clinici e bioumorali tra i pazienti con e senza farmaco-resistenza, e ricercato correlazioni tra l'APE2 score e i dati di neuroimmagini.

Abbiamo reclutato 38 pazienti consecutivi con sospetta AAE (età 50 ± 21 anni, 16 femmine, APE2-score 4.63 ± 2.58), di cui 19 (50%) presentavano positività degli anticorpi contro antigeni di superficie o intracellulari. Ventisei (68.4%) pazienti sono stati sottoposti a rachicentesi diagnostica: 40% presentavano iperproteinoracchia, 28% pleiocitosi, 50% igG-index alterato. Il 55% aveva alterazioni alla RM, il 61% alterazioni alla FDG-PET. I farmaci anticrisi più utilizzati sono stati i sodio-bloccanti (81% dei casi). Il 68% dei pazienti è stato trattato con steroide, il 19% plasmaferesi, il 65% immunoglobuline, l'11% rituximab. La farmaco-resistenza era associata a giovane età ($p=0.028$), alto APE2-score ($p=0.003$), stato epilettico all'esordio ($p=0.003$) e maggior numero di immunoterapie ($p=0.041$). Alterazioni del metabolismo glucidico cerebrale sono risultate significativamente associate ad elevato APE2-score ($p=0.010$).

Questo studio fornisce dati preliminari circa la fenotipizzazione di pazienti con AAE. L'APE2-score si conferma un ottimo biomarcatore clinico, con possibile associazione con il metabolismo glucidico cerebrale.

Bibliografia

1. Chen B, Lopez Chiriboga AS, Sirven JJ, Feyissa AM. Autoimmune Encephalitis-Related Seizures and Epilepsy: Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Mayo Clin Proc.* 2021 Aug;96(8):2029-2039. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.02.019. PMID: 34353466.
2. Tripathi M, Thankarajan ARS, Ihtisham K, Garg A, Vibha D, Singh R, Ramanujam B, Varsi E, Bal C, Tripathi M. Metabolic scoring in autoimmune epilepsy-Should APE scores be modified? *Acta Neurol Scand.* 2021 Jan;143(1):13-18. doi: 10.1111/ane.13346. Epub 2020 Oct 15. PMID: 32939762.

Switch notturno da carbamazepina a eslicarbazepina in uno scenario clinico reale

G. Assenza^{1,2}, B.M. Sancetta^{1,2}, L. Ricci^{1,2}, J. Lanzzone³, M. Boscarino³, F. Narducci^{1,2}, G. Lippha^{1,2}, M. Nesta^{1,2}, V. Di Lazzaro^{1,2}, M. Tombini^{1,2}

¹ UOC Neurologia, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Via Alvaro del Portillo, 200, 00128, Rome

² Research Unit of Neurology, Neurophysiology and Neurobiology, Department of Medicine and Surgery, Università Campus Bio-Medico Di Roma

³ Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Neurorehabilitation Department of the Milano Institute, Milan

La carbamazepina (CBZ) è un farmaco anticonvulsivante (ASM) di prima scelta la cui efficacia è spesso invalidata da effetti collaterali (EC). L'eslicarbazepina (ESL) è un derivato della CBZ con migliori profili farmacocinetici/tollerabilità.

Abbiamo incluso retrospettivamente 19 PcE (12 F, 53±21 anni) sottoposti a switch notturno da CBZ a ESL a causa di problemi singoli/multipli: scarsa efficacia (pEff, N=8, 42%), tollerabilità (pToll, N=11, 58%), aderenza (pAdh, N=2, 10%). 9/19 (47%) avevano comorbidità psichiatriche. Le variabili cliniche, la frequenza delle crisi e gli eventi avversi sono stati registrati al momento dello switch (T₀), dopo 3.5±3 (T₁) e 6.5 ± 1.5 mesi (T₂).

Al T₁, nel gruppo pEff, 1/8 (13%) era libero da crisi, 2/8 (25%) sono risultati, 2/8 (25%) non hanno ricevuto cambiamenti nelle crisi, 3/8 (37%) hanno avuto un peggioramento delle crisi; questi ultimi erano PcE affette dalle encefalopatie più gravi. Nel gruppo pToll, tutti i PwE hanno sperimentato la scomparsa/miglioramento degli eventi avversi. Nel gruppo pAdh, tutti i PwE hanno riportato un miglioramento dell'aderenza. Quattro drop-out. Al T₂ non sono stati registrati cambiamenti all'interno dei gruppi, mentre nell'intero campione 6/15 (40%) erano responders e 4/15 (27%) liberi da crisi. Nessuno si è lamentato del peggioramento della comorbidità psichiatrica, mentre 6/19 (32%) hanno riscontrato benefici sull'umore/comportamento.

Lo switch notturno da CBZ a ESL offre l'opportunità di migliorare l'efficacia, la tollerabilità, l'aderenza e i sintomi psichiatrici.

Valore prognostico delle crisi epilettiche precoci dopo trapianto ortotopico di fegato

F. Avorio¹, G. Russelli², R. Alduino², A. Arcadipane³, S. Gruttadauria^{4,5}, V. Lo Re¹

¹ Servizio di Neurologia, Dipartimento dei Servizi Diagnostici e Terapeutici, IRCCS ISMETT (Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione), UPMC (University of Pittsburgh Medical Center), Palermo

² Dipartimento di Ricerca, IRCCS ISMETT, UPMC, Palermo

³ Dipartimento di Anestesia e Terapia Intensiva, IRCCS ISMETT, UPMC, Palermo

⁴ Dipartimento per la Cura e lo Studio delle Patologie Addominali e dei Trapianti Addominali, IRCCS ISMETT, UPMC, Palermo

⁵ Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialità Medico-chirurgiche, Università di Catania

Le crisi epilettiche (ES) rappresentano, per frequenza, la seconda complicanza neurologica (NC) più comune nei pazienti sottoposti a trapianto ortotopico di fegato (OLT). Nonostante le NC nei pazienti sottoposti a OLT abbiano un peso prognostico rilevante, gli studi condotti sulle ES sono pochi.

Abbiamo arruolato retrospettivamente tutti i pazienti adulti sottoposti a OLT presso il nostro Istituto dal 2014 al 2021, previo consenso. Abbiamo analizzato i dati demografici, clinici e l'eventuale occorrenza di ES, registrandone le caratteristiche, i fattori di rischio e gli outcomes.

14 di 376 (3.72%) pazienti OLT hanno presentato ES (di cui 2 già epilettici). Cause strutturali acute sono state riscontrate nel 66% (8/12) dei casi. È stata trovata una correlazione significativa con: basso BMI, bassa albuminemia, trombosi portale, infezioni post-operatorie, decorso pluricomplicato e rigetto del graft. Inoltre i pazienti con ES hanno presentato: una durata complessiva del ricovero e di permanenza in terapia intensiva (ICU) più lunga e una maggiore probabilità di rientro in ICU, necessità di riabilitazione e morte intraospedaliera più alta dei pazienti senza ES. 3/12 pazienti (tra questi, i due senza causa strutturale) hanno avuto una buona prognosi, 5 pazienti sono morti a causa della NC, 4 hanno riportato sequele ma nessuno di questi ha sviluppato un'epilessia.

Le ES che occorrono de novo in pazienti sottoposti a OLT rappresentano un forte warning per NC potenzialmente fatali o molto gravi. In assenza di una causa strutturale acuta la prognosi è buona e la ricorrenza delle ES è improbabile.

Bibliografia

1. Estol, C.J., Lopez, O., Brenner, R.P. and Martinez, A.J. Seizures after liver transplantation: a clinicopathologic study. *Neurology* 1989; 39: 1297-1301.
2. Wijdicks EF, Plevak DJ, Wiesner RH, Steers JL. Causes and outcome of seizures in liver transplant recipients. *Neurology*. 1996 Dec;47(6):1523-5. doi: 10.1212/wnl.47.6.1523. PMID: 8960738.
3. Choi EJ, Kang JK, Lee SA, Kim KH, Lee SG, Andermann F. New-onset seizures after liver transplantation: clinical implications and prognosis in survivors. *Eur Neurol*. 2004;52(4):230-6. doi: 10.1159/000082163. Epub 2004 Nov 16. PMID: 15550761.

Crisi epilettiche subentranti all'esordio di sindrome da iperperfusion cerebrale dopo stenting per aneurisma carotido-oftalmico

M.A. Bassetti¹, A.R. Casini¹, N. Stefani¹, A. Salerno¹, P. Pacilio², C. Piantadosi¹

¹ UOC Neurologia AO San Giovanni Addolorata, Roma

² UOC Neurologia AO Sant'Andrea, Roma

La sindrome da iperperfusion cerebrale è una rara complicazione di interventi di stenting carotideo e di endoarteriectomia, che si manifesta con cefalea, deficit neurologici focali ed occasionalmente con crisi epilettiche ed encefalopatia. Descriviamo il caso di una paziente di 44 anni giunta alla nostra osservazione a causa di crisi focali subentranti.

Quindici giorni prima era stata sottoposta presso un altro ospedale ad embolizzazione di aneurisma carotido-oftalmico a destra e, un mese prima, ad embolizzazione di analogo aneurisma controlateralmente. All'ingresso presso il nostro reparto appariva sonnolenta, scarsamente collaborante, oppositiva, con ipostenia all'arto inferiore sinistro, a carico del quale si osservavano crisi cloniche subentranti. L'angioTC documentava una maggiore vascolarizzazione emisferica destra, in assenza di lesioni parenchimali. La RMN encefalo mostrava edema temporo-parieto-occipitale a destra con potenziamento corticale giriforme in sede temporale posteriore omolaterale. L'esame liquorale risultava negativo, come anche la ricerca dei virus neurotropi. Durante EEG si registravano frequenti crisi elettrografiche dalle regioni del vertice e da quelle centrali bilaterali.

Nel corso della degenza appariva confusa, oppositiva, agitata e solo dopo due settimane circa si iniziava ad osservare un lento miglioramento clinico. Parallelamente si riduceva fin quasi alla regressione l'impegno edemigeno ai successivi controlli di RM. Si documentava inoltre un miglioramento dell'EEG.

Il quadro neuroradiologico e il legame temporale con la procedura endovascolare di embolizzazione dell'aneurisma sono suggestivi di una sindrome da iperperfusion cerebrale. Sebbene tale entità sia raramente causa di crisi epilettiche, deve essere tenuta in considerazione alla luce del crescente ricorso a queste procedure.

Bibliografia

1. Naylor AR, Evans J, Thompson MM et al. Seizures after carotid endarterectomy: Hyperperfusion, dysautoregulation or hypertensive encephalopathy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:39-44
2. Van Mook WNKA, Rennenberg RJMV, Schurinck GW et al. Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurol* 2005;4:877-888
3. Bouri S, Thapar A, Shalhoub J et al. Hypertension and the post-carotid endarterectomy cerebral hyperperfusion syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:229-237

Impatto della pandemia da COVID-19, del conseguente lockdown e della campagna nazionale di vaccinazione sugli accessi al pronto soccorso per crisi epilettiche: uno studio mediante Interrupted Time-Series Analysis

F. Brigo¹, G. Briagiari², M. Mian^{1,3}, G. Turcato⁴, S. Sibilio⁵, A. Zaboli¹

¹ Innovation, Research and Teaching Service (SABES-ASDAA), Teaching Hospital of the Paracelsus Medical Private University (PMU), Bolzano

² Unit of Biostatistics, Epidemiology and Public Health, Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences and Public Health, University of Padova, Padova

³ College of Health Care-Professions Claudiana, Bozen

⁴ Department of Internal Medicine, Intermediate Care Unit, Hospital Alto Vicentino (AULSS-7), Santorso

⁵ Institute of Nursing Science, University of Basel

Indagare l'impatto della pandemia da COVID-19, del conseguente lockdown e della campagna nazionale di vaccinazione sugli accessi al pronto per crisi epilettiche.

Studio osservazionale retrospettivo condotto su una coorte consecutiva di pazienti con accesso al Pronto Soccorso dell'Ospedale di Merano dal 1° gennaio 2015 al 31 dicembre 2021. È stato comparato il numero di accessi mensili per crisi epilettiche (standardizzato per 1000 accessi/mese) prima e dopo l'inizio del lockdown (marzo 2020) e della campagna vaccinale (gennaio 2021) mediante analisi delle serie temporali interrotte (Interrupted time-series analysis).

Nel periodo in esame sono stati registrati 415.005 accessi al pronto soccorso, 1.254 (0,3%) dovuti a crisi epilettiche. Non è stata riscontrata una differenza significativa nel tasso di accessi standardizzati al pronto soccorso per crisi epilettiche tra marzo 2020 (inizio del lockdown) e trend pre-pandemico (0,33/1000; IC al 95%: -1,05 a 1,71; p=0,637). Allo stesso modo, si è evidenziata una differenza nel trend degli accessi tra periodo pre- e post-pandemico (-0,02/1000; IC al 95%: -0,11 a 0,06; p=0,600). Inoltre, non è stata trovata una differenza né tra gennaio 2021 (inizio della campagna vaccinale) e trend degli accessi nel periodo pre-vaccinale (0,83/1000; IC al 95%: -0,48 a 2,15) e neppure nei trend degli accessi tra periodo pre- e post-vaccinale (-0,12/1000; IC al 95%: -0,27 a 0,04).

La pandemia di COVID-19, il conseguente lockdown e la campagna di vaccinazione nazionale hanno avuto scarso impatto sul numero di accessi al pronto soccorso per crisi epilettiche.

Associazione tra livelli di citochine liquorali, ritmo di fondo e anomalie epilettiformi nella Malattia di Alzheimer

A. Castelli¹, C. Motta², C.G. Bonomi², M. Bruno², A. Pagano¹, G. Di Mauro¹, C. Ferrazzoli¹, F. Placidi¹, N.B. Mercuri³, A. Martorana², F. Izzì¹

¹ Centro Epilessia, Università di Roma Tor Vergata

² UOSD Centro Demenze, Università di Roma Tor Vergata

³ UOC Neurologia, Università di Roma Tor Vergata

Sia la formazione di oligomeri di β -amiloide che la neuroinfiammazione sono elementi patogenetici nella malattia di Alzheimer (AD). Entrambi i processi sono associati a disfunzione sinaptica e hanno un possibile ruolo epilettogeno, sebbene non tutti i pazienti con AD presentino attività epilettiforme^{1,2}. L'obiettivo dello studio è indagare l'associazione tra attività epilettiforme e citochine infiammatorie liquorali in una coorte di pazienti con AD.

55 pazienti con diagnosi biologica di AD³ sono stati sottoposti a video-EEG di 15 minuti (valutando la frequenza della background activity, BA, e la presenza/assenza di anomalie epilettiformi intercritiche, IEDs) e a prelievo liquorale per il dosaggio delle citochine infiammatorie (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, TNF α , IFN- γ , GM-CSF, G-CSF). Abbiamo utilizzato un modello di regressione lineare per studiare le associazioni tra BA e citochine, e una regressione logistica per valutare gli effetti delle differenti citochine sull'attività epilettiforme.

Abbiamo individuato una correlazione positiva tra i livelli di IL-4 e la frequenza della BA ($\beta=1.61$, $p=0.012$). L'analisi di regressione logistica ha mostrato un'associazione significativa tra IL-7 (OR 1.1, $p=0.04$), IL-8 (OR 1.07, $p=0.04$), IL-12 (OR 2.08, $p=0.04$) con la presenza di IEDs.

I nostri risultati mostrano che i livelli di IL-4 (coinvolta nei processi neuroproteettivi) sono positivamente associati alla frequenza di BA, e che concentrazioni maggiori di IL-7 e IL-12 (coinvolte nei processi proinfiammatori) sono associate, invece, alla presenza di IEDs. La neuroinfiammazione rivestirebbe nell'AD un ruolo ambivalente: da un lato contribuirebbe alla riparazione del danno prodotto dalla neurodegenerazione, dall'altro potrebbe avere effetti dannosi, anche favorendo l'attività corticale epilettiforme.

Bibliografia

1. Romoli, M., Sen, A., Parnetti, L., Calabresi, P., & Costa, C. (2021). Amyloid- β : a potential link between epilepsy and cognitive decline. *Nature reviews. Neurology*, 17(8), 469–485. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00505-9>
2. Soltani Khaboushan, A., Yazdanpanah, N., & Rezaei, N. (2022). Neuroinflammation and Proinflammatory Cytokines in Epileptogenesis. *Molecular neurobiology*, 59(3), 1724–1743. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02725-6>
3. Jack, C. R., Jr, Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., ... Contributors (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>

Crisi nelle epilessie associate ad autoimmunità: necessità del monitoraggio VEEG

F. Deleo¹, J. Fonte^{1,2}, A. Stabile¹, R. Di Giacomo¹, C. Pastori¹, G. Didato¹, F. Andreetta³, A. Del Sole⁴, F. Doniselli⁵, M. de Curtis¹

¹ Epilettologia clinica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

² Neurology Department, Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Porto

³ Neurologia IV, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

⁴ Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Milano e ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

⁵ Neuroradiologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

L'infiammazione del sistema nervoso centrale è riconosciuta come un'eziologia distinta nell'attuale classificazione delle epilessie dell'ILAE. L'obiettivo di questo studio è confrontare la frequenza e la semiologia delle crisi determinate dal monitoraggio video-EEG con quelle riportate dai pazienti.

I monitoraggi VEEG di una coorte di pazienti con epilessia associata ad autoimmunità (AAE) sono stati retrospettivamente rivalutati. Sono state analizzate la frequenza e la semiologia delle crisi, il tempo di registrazione delle crisi e il numero di crisi notificate dai pazienti.

Sono stati identificati 37 pazienti (20 donne, età media alla valutazione 45,5 anni), tra cui 11 sieronegativi, 11 anti-GAD, 6 anti-LGI1, 4 anti-CASPR2, 3 anti-NMDAR, e 2 con altre positività. Sono state registrate crisi in 27 casi (73%). La frequenza di crisi registrate è stata significativamente più alta ($p=0,022$) rispetto a quella prevista dalla raccolta anamnestica. In tre pazienti (8%) le crisi sono state rivelate solo dopo il monitoraggio VEEG. In media, i pazienti sono stati consapevoli del 57% delle crisi. Il tempo medio di registrazione fino alla prima crisi è stato di 31,6 ore (range 0,1-234). I pazienti con anti-GAD hanno avuto bisogno di un monitoraggio VEEG più lungo rispetto agli altri gruppi ($p=0,018$).

I pazienti affetti da AAE presentano più crisi di quante ne siano consapevoli. Un monitoraggio video-EEG, che valuti sia la presenza che la frequenza delle crisi, può dimostrare l'attività di malattia e guidare i trattamenti. Tre giorni di registrazione VEEG sono stati sufficienti nella maggior parte dei casi.

Disfunzione riproduttiva e sessuale nei pazienti con epilessia: una revisione sistematica e metanalisi

F. Dono^{1,2}, G. Evangelista^{1,2}, O. Marsico^{3,4}, S. Consoli^{1,2}, L. Muccioli⁵, F. Pasini⁶, G. Battaglia⁷, C. Milano⁸, F. Fortunato^{3,4}, B. Nucera^{9,10}, B. Mostacci¹¹

On Behalf of Young Epilepsy Section of Italy Epiresearch Initiative

¹ Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Sciences, "G. d'Annunzio" University of Chieti-Pescara

² Center of Advanced Studies and Technologies (CAST), "G. d'Annunzio" University of Chieti-Pescara

³ Institute of Neurology, Department of Medical and Surgical Sciences, University "Magna Graecia", Catanzaro

⁴ Regional Epilepsy Centre, BMM Hospital of Reggio Calabria

⁵ University of Bologna, Department of Biomedical Science and Neuromotor Sciences DIBINEM, Bologna

⁶ Niguarda Hospital, Institute of Neurology, Milan

⁷ Epilepsy Unit, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan

⁸ University of Pisa, Department of Clinical and Experimental Medicine, Pisa

⁹ Department of Neurology, Hospital of Merano (SABES-ASDAA), Merano

¹⁰ Paracelsus Medical University, Salzburg

¹¹ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna - Full member of the ERN EpiCARE

L'epilessia è una patologia neurologica cronica che può alterare la fertilità maschile e le funzioni riproduttive. Le crisi epilettiche e le terapie anti-comiziali (ASM) possono alterare l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadico, generando squilibri ormonali e anomalie nello sperma. Stigma sociale e fattori psicosociali possono inoltre contribuire significativamente a tale condizione.

È stata seguita una ricerca sistematica della letteratura su PubMed, Google Scholar e EMBASE per identificare fattori sociali e biologici associati all'infertilità maschile nella popolazione epilettica. I dati di ogni paziente sono stati estrapolati e confrontati tra i vari soggetti tramite la mean difference (MD). La revisione è stata registrata sulla piattaforma PROSPERO (CRD42024487551).

28 articoli sono stati inclusi. Tasso di fertilità, nascite e matrimonio erano diminuiti nei maschi con epilessia rispetto ai controlli sani. Il valproato si associava ad incremento di estradiolo, androstenedione, DHEAS e prolattina, e a riduzione di testosterone. La Carbamazepina correllava a riduzione del DHEAS, della prolattina e dell'FSH, nonché aumento del testosterone e LH. Il Levetiracetam risultava associato a maggiori livelli di DHEAS e di LH, con una riduzione di FSH. La Lamotrigina si associava a livelli aumentati di DHEAS e di prolattina. Le analisi spermatiche indicavano outcome peggiori nei pazienti in trattamento con valproato, levetiracetam e carbamazepina. Valproato, lamotrigina e oxcarbazepina mostravano una significativa riduzione della percentuale di spermatozoi.

L'Epilessia può avere un importante impatto nella riproduttività per questioni ormonali spermatiche e per fattori sociali. Fattori modificabili come il trattamento con ASM dovrebbe essere considerati per ridurre l'impatto di questa comorbilità.

Bibliografia

1. Svalheim S, Taubøll E, Luef G, Lossius A, Rauchenzauner M, Sandvand F, Bertelsen M, Mørkrid L, Gjerstad L. Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. *Epilepsy Behav.* 2009 Oct;16(2):281-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.07.033. Epub 2009 Aug 27. PMID: 19716343.
2. Wafaa S. Mohamed, Rania S. Nageeb, Noha A. Hashim & Alaa A. Omran. Effect of valproate versus levetiracetam monotherapy on reproductive functions in newly diagnosed epileptic males. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery* volume 55, Article number: 43 (2019)
3. Xiaotian X, Hengzhong Z, Yao X, Zhipan Z, Daoliang X, Yumei W. Effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function, sexual function and sperm parameters in Chinese Han men with epilepsy. *J Clin Neurosci.* 2013 Nov;20(11):1492-7. doi: 10.1016/j.jocn.2012.11.028. Epub 2013 Aug 9. PMID: 23938015.

Stato epilettico come complicanza della vaccinazione anti COVID-19: due casi clinici e revisione della letteratura

G. Evangelista¹, F. Dono¹, M. Dasara¹, S. Consoli¹, C. Corniello¹, S. Sensi^{1,2,3}

¹ Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Science, "G. d'Annunzio" University of Chieti-Pescara

² Behavioral Neurology and Molecular Neurology Units, Center for Advanced Studies and Technology - CAST-, University G. d'Annunzio of Chieti-Pescara

³ Institute for Mind Impairments and Neurological Disorders - iMIND, University of California – Irvine

Lo Stato Epilettico (SE) rappresenta un'emergenza neurologica, con un tasso di mortalità di circa il 20%. Mentre la letteratura precedente ha esplorato ampiamente l'associazione tra i vaccini (ad esempio morbillo, epatite B o parotite) e i loro eventi avversi associati, focalizzandosi sporadicamente sul SE, il nostro studio mira a valutare l'associazione tra vaccinazione contro il Sars-Cov-2 e SE.

Sono state prese in considerazione le caratteristiche demografiche della popolazione presa in esame (età, sesso, comorbidità, storia di crisi pregresse). Inoltre, è stato considerato il tipo di vaccino e la dose di vaccino (prima o seconda) anti Sars-CoV-2, tempistica dell'insorgenza dei sintomi neurologici post-vaccinazione e natura dei sintomi neurologici. Per lo SE abbiamo analizzato: semeiologia (convulsivo o non convulsivo), trattamento, durata e risoluzione (presenza o assenza).

Sette pazienti sono stati inclusi nello studio. In base al tipo di vaccino, quattro pazienti (4/7, 57%) hanno ricevuto il vaccino Covid-19 "Moderna", 2 pazienti (2/7, 29%) "Pfizer/BioNTech", 1 paziente (1/7, 14%) "AstraZeneca". La prima dose del vaccino (5/7, 71,4%) è emersa come più frequentemente associato a SE, seguita dalla seconda dose (2/7, 28,6%). Non sono disponibili dati riguardanti la terza o quarta dose di vaccino. I sintomi neurologici si sono manifestati in media dopo 4,5 giorni ($\pm 3,4$) dalla vaccinazione.

I sintomi neurologici osservati potrebbero essere collegati al vaccino anti Sars-CoV-2. Lo SE sembra essere una complicazione rara associata sia al Sars-CoV-2 che ad altri vaccini virali. Ulteriori studi sono necessari per accertare l'eventuale associazione tra il vaccino anti Sars-CoV-2 e lo SE.

Bibliografia

1. Liu BD, Ugolini C, Jha P. Two Cases of Post-Moderna COVID-19 Vaccine Encephalopathy Associated with Nonconvulsive Status Epilepticus. *Cureus*. 2021 Jul 4;13(7): e16172. doi: 10.7759/cureus.16172. PMID: 34367780; PMCID: PMC8330960.
2. New-onset refractory status epilepticus due to autoimmune encephalitis after vaccination against SARS-CoV-2: First case report
3. Fan HT, Lin YY, Chiang WF, Lin CY, Chen MH, Wu KA, Chan JS, Kao YH, Shyu HY, Hsiao PJ. COVID-19 vaccine-induced encephalitis and status epilepticus. *QJM*. 2022 Feb 21;115(2):91-93. doi: 10.1093/qjmed/hcab335. PMID: 34978572; PMCID: PMC9383153.

Un caso di stato epilettico refrattario de novo (NORSE) con drammatica risposta al trattamento tardivo con Tocilizumab

M. Ferlisi¹, N. Pasqualini², C. Zivelonghi¹, D. Gelormini³, M. Casartelli Liviero^{3,4}, L. Gottin⁵, B. Bonetti¹, T. Zanon¹

¹ UOC Neurologia A, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

² UOC Neurologia B, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

³ UOC Anestesia e Terapia Intensiva Polispecialistica post-operatoria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

⁴ USD Coordinamento Locale Ospedaliero per il Procurement di Organi e Tessuti, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

⁵ UOC Terapia Intensiva Cardio Toraco Vascolare, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

Lo stato epilettico refrattario de novo (NORSE) è caratterizzato da esordio improvviso di crisi non rispondenti alle terapie in assenza di cause strutturali, tossiche o metaboliche(1). Se steroidi, immunoglobuline e plasmaferesi non hanno effetto è indicata immunoterapia di seconda linea: rituximab e ciclofosfamide nelle encefaliti autoimmuni (certe o sospettate), anakinra e tocilizumab (anticorpo contro il recettore dell'interleuchina 6) nei casi sieronegativi (2).

Una donna quarantatreenne si recava in PS per afasia e stato soporoso, preceduti da cefalea e febbre. Esami ematochimici, TAC, angioTAC e RM encefalo risultavano negativi. La rachicentesi mostrava minima leucocitosi (9 cellule/uL). Gli anticorpi di superficie e onconeuronali e la TAC total body erano negativi. La paziente presentava crisi focali continue con secondaria generalizzazione ed attività epilettiforme bilaterale. Diversi farmaci anti-crisi risultavano inefficaci (diazepam, levetiracetam, valproato, lacosamide), insieme a Metilprednisolone ad alte dosi e ciclo di immunoglobuline endovena. Il coma terapeutico con diversi agenti (midazolam, propofol, tiopentone, ketamina) determinava ricomparsa di stato epilettico alla sospensione.

Al 23esimo giorno di ricovero infondevamo Tocilizumab 8 mg/kg, con cessazione delle crisi elettriche all'EEG e senza effetti collaterali. Una seconda infusione a 4 settimane comportava un rapido miglioramento dello stato di coscienza: la paziente apriva gli occhi e iniziava ad eseguire. La paziente riacquistava successivamente capacità di camminare in autonomia.

Nonostante la somministrazione tardiva, il tocilizumab ha confermato la sua evidente efficacia in questo caso di stato epilettico refrattario de novo, evidenziando la necessità di chiarire i meccanismi immunologici alla base di tale condizione.

Bibliografia

1. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabhout R, Demeret S, Loddenkemper T, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018;59(4):739–44.
2. Wickstrom R, Taraschenko O, Dilella R, et al. international consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus including febrile infection-related epilepsy syndrome: Statements and supporting evidence. *Epilepsia*. 2022;63(11):2840-2864.

Differenze di genere nello Stato Epilettico dell'adulto

G. Giovannini¹, N. Orlandi^{1,2}, L. Taruffi^{1,2}, M. Burani^{1,2}, M. Pugnaghi¹, A.E. Vaudano^{1,2}, S. Meletti^{1,2}

¹ Unità di Neurologia, Ospedale Civile Baggiovara (OCB), AOU Modena

² Dipartimento di scienze biomediche metaboliche e neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia

L'influenza del genere sullo sviluppo e sugli outcomes dello Stato Epilettico (SE) è ancora controversa. L'obiettivo è valutare le differenze di genere in una coorte di pazienti adulti con SE.

Analisi di una coorte di pazienti adulti con SE non post-anossico (2013 – 2022) osservati presso l'Ospedale OCB di Modena.

Abbiamo incluso 711 SE (F= 430, 60%). Le donne hanno un'età mediana più elevata (76 vs 70 anni, $p < 0,001$) e una percentuale più alta di sintomi non motori (54 vs 46%, $p = 0,033$). Nel sottogruppo di 278 pazienti con un primo episodio di SE, senza una diagnosi precedente di epilessia e sopravvissuti al follow-up di un anno, il genere femminile è emerso come fattore di rischio per la ricorrenza di crisi non provocate entro un anno dallo SE (OR 2,83, IC al 95% 1,19-7,14, $p = 0,028$). Lo stesso risultato si è confermato nei pazienti > 50 anni ($n = 256$, OR 1,26, IC al 95% 1,01-1,56), ma non in quelli più giovani ($n = 22$, $p = 1,00$).

Il genere non sembra influenzare gli esiti a breve termine (refrattarietà, disabilità e mortalità). Il genere femminile emerge come fattore di rischio per la ricorrenza di crisi non provocate nel primo anno dopo un primo episodio di SE. Questo risultato sembra essere guidato dalle donne di età superiore ai 50 anni. Se confermati in studi futuri, questi risultati potrebbero avere importanti implicazioni terapeutiche come recentemente esplorato in uno studio su modello animale¹.

Bibliografia

1. Gol et al., *Epilepsia*, 2024

Marcatori di stress ossidativo in pazienti con epilessia focale farmacoresistente e farmacosensibile

F. Iannaccone, A. Calvani, C. Milano, L. Chico, A. Lo Gerfo, L. Petrozzi, G. Siciliano, E. Bonanni, C. Pizzanelli

UO Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

L'epilessia, con oltre 70 milioni di affetti, rappresenta una delle più diffuse malattie neurologiche. Gli attuali farmaci anticrisi, sebbene efficaci sul sintomo, non prevengono l'epilettogenesi¹; il 30% dei pazienti diviene farmacoresistente, con meccanismi ancora poco chiari. Studi recenti indicano un ruolo chiave dell'infiammazione e dello stress ossidativo nell'epilettogenesi e nella farmacoresistenza².

Allo scopo di analizzare il ruolo dello stress ossidativo nell'epilessia, sono stati confrontati i livelli plasmatici di alcuni marcatori di stress ossidativo (AOPP, FRAP, tioli) in una coorte di 100 pazienti con epilessia focale e confrontati con quelli di 100 controlli sani.

I pazienti hanno mostrato elevati livelli di AOPP ($p < 0,001$) e bassi livelli di tioli ($p < 0,001$) rispetto ai controlli sani, indipendentemente da età e genere, laddove la differenza nei livelli di FRAP non è risultata significativa ($p > 0,05$). Inoltre, i pazienti farmacoresistenti hanno presentato livelli di tioli inferiori rispetto a quelli farmacosensibili ($p = 0,039$) e i livelli di tioli sono risultati inferiori anche nelle forme di epilessia temporale rispetto alle forme extratemporali ($p = 0,005$), indipendentemente da età e genere. Infine, la sensibilità alla terapia ($p = 0,026$) e il tipo di epilessia ($p = 0,029$) si sono mostrati in grado di influenzare in maniera indipendente e statisticamente significativa i livelli plasmatici di tioli.

Questi risultati evidenziano il ruolo centrale dello stress ossidativo nell'epilessia: comprenderne a fondo i meccanismi potrebbe aprire la strada a nuove prospettive terapeutiche, con la speranza che si rivelino una strategia efficace per migliorare la clinica e la prognosi dei pazienti con epilessia.

Bibliografia

1. Aguiar CCT, Almeida AB, Araújo PVP, et al. Oxidative Stress and Epilepsy: Literature Review. *Oxid Med Cell Longev*. 2012; 2012:1-12. doi:10.1155/2012/795259
2. Lorigados Pedre L, Gallardo JM, Morales Chacón LM, Vega García A, Flores-Mendoza M, Neri-Gómez T, Estupiñán Díaz B, Cruz-Xenes RM, Pavón Fuentes N, Orozco-Suárez S. Oxidative Stress in Patients with Drug Resistant Partial Complex Seizure. *Behav Sci (Basel)*. 2018 Jun 9;8(6):59. doi: 10.3390/bs8060059. PMID: 29890748; PMCID: PMC6027168.

Live, laugh, love: crisi gelastiche a focus extraipotalamico

E. Leuci¹, B. Nucera^{1, 2}, D. Flore¹, R. Nardone¹, M. Di Cesare¹, F. Rinaldi^{1, 3}

¹ Department of Neurology, Franz Tappeiner Hospital, Merano

² Paracelsus Medical University, 5020 Salzburg

³ Paracelsus Medical University, 90419, Nuernberg

Le crisi gelastiche sono rare manifestazioni epilettiche caratterizzate da improvvisi scoppi di riso talora associato a correlato emotivo. La causa più frequente è l'amartoma ipotalamico, tuttavia sono state descritte anche in epilessie strutturali o ad eziologia ignota a partenza dalla regione frontale o temporale.

Descriviamo il caso di una donna di 29 anni, presentatasi in Pronto Soccorso per episodi pluriquotidiani di ciondolamento del capo associati a riso/sorriso, della durata di pochi secondi, senza componente emozionale, di cui non era consapevole. In anamnesi: ritardo cognitivo di lieve entità. Al video-EEG numerosi episodi stereotipati di deviazione del capo e sguardo verso destra, ciondolamento in avanti del capo, automatismi motori dell'arto superiore sinistro, frequentemente associati a risata o sorriso.

All'EEG presenti anomalie a tipo sharp-waves in regione fronto-temporale destra. La RM encefalo-1,5T è risultata nella norma; la RM encefalo-3T ha mostrato una sclerosi ippocampale destra e una iperintensità in FLAIR sottocorticale nel giro frontale superiore destro. È stata introdotta terapia con Lamotrigina fino a 100 mg/die con scomparsa degli episodi di ciondolamento del capo e netta riduzione delle crisi di riso; tuttavia, per la comparsa di alterazioni comportamentali con irritabilità, agitazione e aggressività, è stata sostituita con Lacosamide 200 mg/die.

Il nostro caso conferma il coinvolgimento nelle crisi gelastiche di un più ampio circuito della via emozionale, non limitato alla presenza dell'amartoma ipotalamico. In particolare, caratteristiche cliniche come l'assenza di coinvolgimento emotivo e la presenza di altre manifestazioni epilettiche, sono elementi suggestivi per un focus extra-ipotalamico, ed impongono l'utilizzo di neuroimaging avanzato.

Bibliografia

1. Mirandola L, Cantalupo G, d'Orsi G, Meletti S, Vaudano AE, Di Vito L, Vignoli A, Tassi L, Pelliccia V. Ictal semiology of gelastic seizures. *Epilepsy Behav.* 2023 Mar; 140:109025.
2. Tran TP, Truong VT, Wilk M, Tayah T, Bouthillier A, Mohamed I, Nguyen DK. Different localizations underlying cortical gelastic epilepsy: case series and review of literature. *Epilepsy Behav.* 2014 Jun; 35:34-41.
3. Uribe-San-Martin R, Ciampi E, Lawson-Peralta B, Acevedo-Gallinato K, Torrealba-Marchant G, Campos-Puebla M, Godoy-Fernández J. Gelastic epilepsy: Beyond hypothalamic hamartomas. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2015 Aug 16; 4:70-3.

Epilessia associata ad angiopatia cerebrale amiloidea (EPI-CAA): Caratterizzazione clinico-radiologica e liquorale

A. Giberti¹, M. Losa¹, P. Mattioli^{1,2}, F. Calizzano¹, V. Costa¹, L. Lombardo¹, L. Argenti¹, F. Famà¹, F. Massa^{1,3}, I. Gandoglia⁴, M. Del Sette⁴, L. Roccatagliata^{5,6}, M. Pardini^{1,3}, F. Villani², D. Arnaldi^{1,2}

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-fetali (DINOEMI), Università di Genova

² Unità di Neurofisiologia e Centro Epilessia, Ospedale Policlinico San Martino - IRCCS, Genoa

³ Clinica Neurologica, Ospedale Policlinico San Martino - IRCCS, Genoa

⁴ Unità di Neurologia, Ospedale Policlinico San Martino - IRCCS, Genoa

⁵ Neuroradiologia, Ospedale Policlinico San Martino - IRCCS, Genoa

⁶ Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Università di Genova

L'angiopatia amiloide cerebrale (CAA) è una microangiopatia associata a demenza ed emorragie lobari, nonché ad epilessia. I principali fattori di rischio di epilessia CAA-correlata sono le macroemorragie, la siderosi corticale e l'infiammazione CAA-correlata. L'obiettivo dello studio è indagare il profilo radiologico e liquorale in pazienti affetti da CAA con (EPI-CAA) e senza epilessia (nEPI-CAA).

Sono stati raccolti tutti i pazienti consecutivi con diagnosi di probabile CAA (Boston 2.0). Abbiamo comparato i dati clinici, di neuroimmagini (scala visiva) e liquorali (Aβ40, Aβ42, ptau, tau totale) tra i pazienti EPI-CAA vs nEPI-CAA.

Abbiamo arruolato 33 pazienti con probabile CAA (età 73,6±6,4, 64% maschi), di cui 13 (39%) EPI-CAA (età 72,6±7,7, 70% maschi), e 20 (61%) nEPI-CAA (età 74,2±5,8, 60% maschi). Rispetto ai pazienti nEPI-CAA, i pazienti EPI-CAA avevano più frequentemente macroemorragie, in particolare temporali (38%vs0%, p=0,003), e meno frequentemente spazi perivascolari dilatati profondi (1,08±0,28vs1,65±0,74, p=0,004). I pazienti con EPI-CAA presentavano inoltre livelli ridotti di Aβ40 (p=0,013). In 5 pazienti EPI-CAA (38%) è stato possibile effettuare una correlazione anatomo-elettroclinica con la localizzazione delle emorragie e/o dell'emosiderosi. I pazienti EPI-CAA presentano un profilo radiologico e liquorale differente rispetto ai pazienti nEPI-CAA. La presenza di emorragie lobari può spiegare buona parte delle forme di epilessia, ma non giustifica la totalità dei casi. Considerando i dati liquorali e radiologici, si potrebbe ipotizzare che le EPI-CAA rappresentino forme più severe di CAA, con minor presenza di angiopatia ipertensiva. Tale ipotesi andrà confermata con dati longitudinali.

Bibliografia

1. Kozberg MG, Perosa V, Gurol ME, van Veluw SJ. A practical approach to the management of cerebral amyloid angiopathy. *Int J Stroke*. 2021;16(4):356-369. doi:10.1177/1747493020974464
2. Freund BE, Sanchez-Boluarte SS, Blackmon K, et al. Incidence and risk factors associated with seizures in cerebral amyloid angiopathy. *Eur J Neurol*. 2023;30(12):3682-3691. doi:10.1111/ene.15903
3. Hickman LB, Stern JM, Silverman DHS, Salamon N, Vossel K. Clinical, imaging, and biomarker evidence of amyloid- and tau-related neurodegeneration in late-onset epilepsy of unknown etiology. *Front Neurol*. 2023; 14:1241638. Published 2023 Sep 27. doi: 10.3389/fneur.2023.1241638

Crisi dacristiche: presentazione di un caso e revisione della letteratura

F. Lozza, E. Pronello, C. Varrasi, R. Cantello, G. Strigaro

Centro Epilessie, Clinica Neurologica, AOU "Maggiore della Carità" e Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara

Le crisi dacristiche sono rare manifestazioni critiche che si presentano con pianto stereotipato parossistico e spesso fanno parte di una semeiologia più complessa. I segni caratteristici possono includere lacrimazione stereotipata, smorfie, singhiozzi, espressione facciale triste, grida e sensazione soggettiva di tristezza.

Presentiamo il caso di una paziente seguita presso il nostro Centro Epilessie e la revisione della letteratura.

Donna di 24 anni, con crisi dall'età di 7 anni con frequenza plurisettimanale. Gli episodi sono caratterizzati da automatismi orali e deglutitori, intensa lacrimazione e scialorrea, rossore al volto, riesce ad avvisare verbalmente, non chiara restrizione di coscienza. Un EEG dinamico dimostra una scarica theta ritmica più evidente sulle derivazioni temporali di destra.

Alla RM encefalo sclerosi temporale mesiale destra. In terapia con carbamazepina e brivaracetam, ben dosati. A nostra conoscenza, in letteratura sono descritti 61 pazienti (33 femmine), con età media 33 anni (0.6-71) con crisi dacristiche. In circa un terzo dei casi si associano crisi gelastiche. In questo caso, è molto probabile che la lesione sottostante sia un amartoma ipotalamico. Se invece non sono accompagnate dalle crisi gelastiche, si associano ad una lesione del lobo temporale, in particolare la sclerosi temporale mesiale. È segnalata frequente farmacoresistenza con conseguente invio alla chirurgia dell'epilessia.

Le crisi dacristiche sono una manifestazione rara ma clinicamente rilevante, perché spesso sintomatiche di una lesione strutturale e farmacoresistenti, pertanto un precoce invio alla chirurgia dell'epilessia è raccomandato.

Bibliografia

1. Blumberg J, Fernández IS, Vendrame M, Oehl B, Tatum WO, Schuele S, Alexopoulos AV, Poduri A, Kellinghaus C, Schulze-Bonhage A, Loddenkemper T. Dacrystic seizures: demographic, semiologic, and etiologic insights from a multicenter study in long-term video-EEG monitoring units. *Epilepsia*. 2012 Oct;53(10):1810-9.

L'associazione tra le crisi epilettiche ad esordio tardivo e l'angiopatia cerebrale amiloide: uno studio caso-controllo

O. Marsico^{1,2}, A. Pascarella^{1,2}, S. Gasparini^{1,2}, L. Manzo², V. Bova², V. Cianci², A. Mammi¹, D. Abelardo¹, R. Di Iorio¹, M. Pasquale¹, R. Caridi¹, F. Vazzana², A. Prestandrea², E. Africa³, G. La Torre³, A. Armentano³, P. T. Damavandi⁴, J. C. DiFrancesco⁵, U. Aguglia^{1,2}, E. Ferlazzo^{1,2}

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia, Catanzaro

² Unità di Neurologia e Centro Regionale Epilessie, Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria

³ Unità di Neuroradiologia, Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria

⁴ Dipartimento di Neurologia, Centro di Neurologia della Svizzera del Sud (NSI), EOC, Lugano

⁵ Dipartimento di Neurologia, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza

Le crisi epilettiche ad esordio in tarda età adulta (late-onset seizures, LOS) spesso rimangono di origine sconosciuta. L'angiopatia amiloide cerebrale (AAC) sporadica è una malattia cerebrovascolare complessa caratterizzata da emorragie intracerebrali, microemorragie e siderosi superficiale [1]. Due recenti studi retrospettivi hanno dimostrato l'occorrenza di crisi nel 20-34% dei pazienti affetti da AAC [2,3]. L'obiettivo di questo studio osservazionale è di valutare l'incidenza della AAC nei pazienti con prima crisi epilettica ad esordio tardivo.

Abbiamo arruolato pazienti di età ≥ 55 anni giunti alla nostra osservazione in pronto soccorso o ambulatorialmente (aprile 2021 - ottobre 2022) per crisi epilettiche tardive. Per ogni caso, sono stati reclutati due controlli appaiati per età e sesso senza crisi, che eseguivano RM encefalo per altre indicazioni cliniche. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a RM con sequenze ematosensibili (SWI e/o GRE). La diagnosi di AAC probabile è stata effettuata secondo i criteri di Boston 2.0 [1].

Sono stati arruolati 65 pazienti con LOS (27 donne; età media $72,2 \pm 8,9$ anni) e 130 controlli (49 donne; età media $70,3 \pm 8,9$ anni). La diagnosi di AAC probabile è stata ottenuta nel 10,8% (7/65) dei pazienti con LOS e nel 2,3% (3/130) dei controlli, con una differenza statisticamente significativa ($p=0,011$). L'odds ratio per la AAC nel gruppo LOS era di 5,2 rispetto al gruppo di controllo (95% CI= 1,3-20,6, $p=0,02$).

La frequenza della AAC è risultata significativamente più elevata nei pazienti con LOS rispetto ai controlli, suggerendo che una parte delle LOS di origine sconosciuta o vascolare sia associata alla AAC.

Bibliografia

1. Charidimou, A., Boulouis, G., Frosch, M. P., Baron, J. C., Pasi, M., Albuher, J. F., Banerjee, G., Barbato, C., Bonneville, F., Brandner, S., Calviere, L., Caparros, F., Casolla, B., Cordonnier, C., Delisle, M. B., Deramecourt, V., Dichgans, M., Gokcal, E., Herms, J., Hernandez-Guillamon, M., ... Greenberg, S. M. (2022). The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI-neuropathology diagnostic accuracy study. *The Lancet. Neurology*, 21(8), 714–725. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00208-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00208-3)
2. Tabae Damavandi, P., Storti, B., Fabin, N., Bianchi, E., Ferrarese, C., & DiFrancesco, J. C. (2023). Epilepsy in cerebral amyloid angiopathy: an observational retrospective study of a large population. *Epilepsia*, 64(2), 500–510. <https://doi.org/10.1111/epi.17489>
3. Freund, B. E., Sanchez-Buarter, S. S., Blackmon, K., Day, G. S., Lin, M., Khan, A., Feyissa, A. M., Middlebrooks, E. H., & Tatum, W. O., 4th (2023). Incidence and risk factors associated with seizures in cerebral amyloid angiopathy. *European journal of neurology*, 30(12), 3682–3691. <https://doi.org/10.1111/ene.15903>

Handle syndrome: l'importanza della VideoEEG in una rara sindrome dall'eziologia sconosciuta

G. Monti, M. Devetak, L. Vaghi, A. Simone, C. Vincenzi, G. Sallemi, M. Costa, S. Amidei, M. Santangelo

Struttura complessa di Neurologia, Ospedale Ramazzini di Carpi, ASL di Modena

La cefalea con deficit neurologici e linfocitosi liquorale (HaNDL) è una malattia neurologica rara che si presenta come cefalea atipica associata a sintomi neurologici transitori che possono mimare crisi epilettiche. Primo sospetto è il coinvolgimento infettivo/inflammatorio del SNC con indicazione a rachicentesi. Il liquor mostra linfocitosi senza isolamenti patogeni. La RMN encefalo è negativa. L'EEG mostra invece attività lento-puntute talvolta ritmiche a prevalenza frontale per cui spesso è impostata terapia anticrisi. La VideoEEG è lo strumento necessario per porre la corretta diagnosi ed evitare trattamenti non necessari. Descriviamo due casi di giovani donne che hanno presentato episodi ricorrenti di deficit sensitivo-motori con alternanza di lato e afasia, seguiti da confusione e cefalea fronto-temporale, autolimitanti entro 1-2 ore, a frequenza pluriquotidiana-plurisettimanale per circa 2-3 settimane. Il monitoraggio EEG ha documentato anomalie lente diffuse con attività delta ritmica intermittente frontale (FIRDA), durante e dopo le manifestazioni cliniche. La corretta diagnosi differenziale, in particolare con SENC, ha evitato terapie inutili. L'evoluzione dell'EEG ha mostrato la persistenza di attività delta prevalente nelle regioni frontali e le pazienti gradualmente hanno avuto una spontanea restitutio ad integrum senza terapia specifica. Nonostante l'assenza di febbre, entrambe sono state sottoposte a rachicentesi con riscontro di marcata pleiocitosi (linfocitosi) ed iperprotidorrachia senza isolamenti patogeni. La sindrome HaNDL è una malattia neurologica poco riconosciuta, con decorso clinico benigno, che mima gravi eziologie vascolari (ictus), infettive (encefalite) ed epilettiche. La videoEEG è uno strumento obbligatorio per evitare errori diagnostici, rassicurare pazienti e famiglie evitando terapie potenzialmente pericolose e inutili (fibrinolisi, farmaci antivirali, anticrisi).

Bibliografia

1. *Syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL): A case report with serial electroencephalography (EEG) recordings. Is there an association with human herpes virus type 7 (HHV-7) infection?* Bianca ML Stelten, Jeroen Venhovens, Lieven BJ van der Velden, Jan Meulstee, and Wim IM Verhagen. *Cephalalgia* 2016, Vol. 36(13) 1296–1301
2. *Transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis syndrome: A comprehensive systematic review of 93 patients from 57 studies.* Mustafa Al-Chalabi, P. Hegde, F. Asghar, N. Aladam, N. Delcimmuto, K. Gharaibeh, M. Samara, Y. Esengul, N. Mahfooz, and A. Sheikh. *Cephalalgia* 2023, Vol. 43(4) 1–12

Stato epilettico non convulsivo super-refrattario ricorrente: interrogativi e prospettive terapeutiche

F. Muzzi¹, D. Aureli², G. Mancini², I. Mazzù², L. Iannelli³, V. Ciotti⁴, S. Lambusta⁴

¹ Centro Epilessia LICE Medico I Livello Dedicato Età Adulta – P.O. G. B. Grassi ASL Roma 3

² UOC Medicina Neurologia – P.O. G. B. Grassi ASL Roma 3

³ TNFP – P.O. G. B. Grassi ASL Roma 3

⁴ U.O.S.D. Rianimazione - P.O. G. B. Grassi ASL Roma 3

Lo stato epilettico non convulsivo (NCSE) refrattario e super-refrattario rappresenta una sfida diagnostico-terapeutica, considerate le difficoltà interpretative dell'EEG, la morbidità e mortalità elevate. Ci proponiamo di valutare se l'approccio aggressivo e le terapie di IV linea siano efficaci e tollerabili. Presentiamo un paziente, 63 anni, con storia di psicosi cronica, epilessia focale non controllata da carbamazepina 800 mg/die, pregresso ricovero per stato epilettico. Durante degenza per urosepsi crisi ad elevata frequenza, fino a cluster di 10 crisi in 24 ore. Terapia di I (benzodiazepine) e II linea (levetiracetam, valproato ev.) con apparente beneficio. A circa 24 ore stato stuporoso. EEG ripetuti evidenziavano alterazioni parossistiche diffuse continue, compatibili con stato epilettico non convulsivo (NCSE), STESS score 3. TC cerebrale: ipodensità corona radiata di sinistra e periventricolare, esiti sede profonda bilaterale; rachicentesi negativa. Per persistenza di NCSE, sottoposto a IOT, trasferito in rianimazione, iniziata terapia con fenobarbitale, midazolam e propofol, senza beneficio. Nel sospetto di genesi autoimmune ciclo di immunoglobuline umane endovenose 0,4/kg/die e metilprednisolone 1 gr/die per 5 giorni. Dopo introduzione di ketamina ev. 0,4 mg/kg/h, perampanel 10 mg/die, dieta ketogenica si otteneva burst suppression incompleta, mantenuta per oltre 48 ore. Dopo tale periodo progressiva riduzione di ketamina, propofol, farmaci anticrisi. Dopo un periodo di minima coscienza, lenta ripresa. La terapia utilizzata è stata complessivamente ben tollerata, salvo lievi e transitori segni di epatotossicità, ed ha permesso di interrompere uno stato epilettico durato oltre 30 giorni. Il paziente ha sviluppato critical illness, l'outcome neurologico è da considerarsi incerto.

Bibliografia

1. Naylor DE. In the fast lane: Receptor trafficking during status epilepticus. *Epilepsia Open*. 2023 May;8 Suppl 1(Suppl 1): S35-S65
 2. Rejdak K, Pikulicka A, Piekarska M, Pacek K, Plachta K. Inflammation as Treatment Target for Status Epilepticus. *Curr Neuropharmacol*. 2023;21(3):708-714
 3. Lee Y, Kwack DW, Kim DW. Urinary-Tract-Infection Induced Noncirrhotic Hyperammonemic Encephalopathy Mimicking Nonconvulsive Status Epilepticus. *J Clin Neurol*. 2023 Nov;19(6):627-629
- Fisch U, Jünger AL, Baumann SM, Semmlack S, De Marchis GM, Hunziker S, Rüegg S, Marsch S, Sutter R. Association Between Induced Burst Suppression and Clinical Outcomes in Patients with Refractory Status Epilepticus: A 9-Year Cohort Study. *Neurology*. 2023 May 9;100(19):e1955-e1966

Crisi epilettiche differenti in paziente con lesioni cerebrali transitorie: encefalite autoimmune sieronegativa?

E. Nardi Cesarini, M. Burattini, S. Gennaro, M. Ascoli, C. Taus, C. Merluzzo, F. Girelli, G. Flamma, F. Logullo

UOC Neurologia, AST1 Pesaro-Urbino, Pesaro

L'encefalite autoimmune è caratterizzata da sintomi neuropsichiatrici, deficit mnesici e crisi epilettiche. In alcuni casi pur essendoci i criteri radiologici e clinici¹ gli anticorpi anti-SNC risultano negativi per cui si pone diagnosi di probabile encefalite autoimmune sieronegativa.

paziente di 41 anni giunta per crisi epilettica tonico-clonica generalizzata, veniva sottoposta a RM encefalo (iperintensità frontale destra captante m.d.c) ed EEG (anomalie lente frontali destra). L'EON risultava nella norma. Veniva posta diagnosi di epilessia e veniva introdotta terapia con levetiracetam (1500 mg/die). Dopo circa due giorni insorgenza di stato epilettico focale frontale destro trattato con levetiracetam e lacosamide e.v. e comparsa di rallentamento ideo-motorio per cui la paziente ripeteva RM encefalo (persistenza di iperintensità frontale destra) ed eseguiva rachicentesi (chimico-fisico nella norma, PCR virus negativa, assenza di bande oligoclonali), TC total-body (non elementi di rilievo) e dosaggio di Ac anti-SNC (negativi). Iniziava terapia con steroide con ritorno allo status quo-ante e scomparsa della lesione encefalica. Dopo circa due mesi dalla sospensione della terapia steroidea recidiva di crisi caratterizzate da disturbo dell'eloquio di tipo afasico con parziale alterazione della consapevolezza. All'esame RM encefalo riscontro di nuova lesione temporale sinistra captante m.d.c. per cui riprendeva terapia steroidea con controllo delle crisi e scomparsa della lesione. Dopo esecuzione di PET-TC total body iniziata terapia con ciclofosfamide.

Le encefaliti autoimmuni possono presentare lesioni cerebrali transitorie che scompaiono dopo terapia steroidea². Nel nostro caso alla luce della negatività degli ac. Anti-SNC, è stata posta diagnosi di probabile encefalite autoimmune sieronegativa.

Bibliografia

1. Graus F, Titulaer MJ, Balu R et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis, *Lancet Neurol*, 2016
2. Gastaldi M, Nosadini M, Spatola M et al. N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: laboratory diagnostics and comparative clinical features in adults and children, *Expert Rev Mol Diagn.* 2018

EpilepsyPOWER: un progetto per favorire l'inclusione delle persone con epilessia nel mondo del lavoro

F. Narducci¹, G. Lipa¹, G. Baker², D. Walsh³, F. Sofia³, N. Casalino⁴, F. Pigni⁵, S. Louissi⁵, I. Filipova⁶, S. Duttenhöfer⁷, M. Tombini¹, V. Di Lazzaro¹, G. Assenza¹

¹ Neurology and Neurophysiology Unit, Campus Bio-Medico University Rome

² Department of Molecular and Clinical Pharmacology, University of Liverpool

³ International Bureau of Epilepsy (IBE) Dublin-DK

⁴ Department of Business and Management, Luiss Guido Carli University Roma

⁵ Management and Technology, Grenoble Ecole de Management Grenoble-F

⁶ Chamber of Commerce and Industry Vratsa-BG

⁷ Emcra GmbH Berlin-D

Disoccupazione e sottooccupazione sono più frequenti per le persone con epilessia (PcE), nonostante un buon controllo delle crisi renda possibile una vita normale^{1,2}. Il progetto Epilepsy-POWER, finanziato dal programma Erasmus+ coinvolge cinque paesi europei (Italia, Bulgaria, Francia, Irlanda, Germania) ed è volto a migliorare l'inclusione delle PcE nel mondo del lavoro. Per questo progetto, abbiamo condotto una revisione sistematica delle condizioni nel mondo del lavoro per le PcE e della relativa legislazione, valutando la prospettiva delle PcE e delle istituzioni ad alta formazione (HEI) attraverso delle survey.

Per la revisione sistematica abbiamo selezionato 55 articoli dal 1958 al 2023, analizzando tassi di impiego e fattori favorenti/sfavorenti l'occupazione in Europa.

Le survey anonime comprendevano domande sull'occupazione, lo stigma e la disclosure per le PcE, sulla conoscenza dell'epilessia e le attitudini delle HEI. In tutte le nazioni considerate non esiste una legislazione specifica. I tassi di occupazione riportati risultano fino a 3 volte inferiori rispetto alla popolazione generale. I fattori più rilevanti per l'occupazione sono: controllo delle crisi e attitudini dei datori di lavoro.

Abbiamo ottenuto 567 risposte dalle PcE e 291 dalle HEI. I tassi di disoccupazione erano: 7,9% Italia, 6,7% Irlanda, 8,5% Francia, 15% Germania, 9% Bulgaria. Il 24,2% delle PcE in Italia non ha rivelato la propria condizione a lavoro, in Bulgaria il 48,5%. La maggior parte delle HEI descrive correttamente l'epilessia come un disturbo neurologico, trattabile.

Analizzare le prospettive delle PcE e delle HEI favorisce una maggiore conoscenza dell'epilessia e una migliore inclusione delle PcE nel mondo lavorativo.

Bibliografia

1. J. Smeets, B. A. G. van Lierop, J. P. G. Vanhoutvin, A. P. Aldenkamp, and F. J. N. Nijhuis, "Epilepsy and employment: Literature review," *Epilepsy and Behavior*, vol. 10, no. 3, pp. 354–362, May 2007. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.02.006.
2. Wo, K. S. Lim, W. Y. Choo, and C. T. Tan, "Employability in people with epilepsy: A systematic review," *Epilepsy Res*, vol. 116, pp. 67–78, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.06.016.

Fotosensibilità ad esordio in età adulta. Descrizione di un caso a probabile genesi sintomatica acuta

V. Nidiaci, B. Damiano, C. Boniburini, G. Beneduce, S. Bartalini, G. Vatti

UOS Epilessia e Medicina del sonno, UOC Neurologia e Neurofisiologia Clinica, AOUS "Le Scotte", Siena

La fotosensibilità è generalmente riscontrata nei giovani affetti da Sindromi Epiletiche Generalizzate Genetiche. Si descrive il caso di un uomo di 61 anni che ha presentato una condizione di fotosensibilità di nuova insorgenza in corso di sepsi.

Il paziente presentava una prima crisi convulsiva preceduta dalla visione di luci intermittenti provenienti da un distributore di sigarette. Il giorno precedente, riferiva un "malessere crescente" durante la guida in un viale alberato tale da doversi fermare. Nell'ultimo mese diarrea e febbre.

Un primo EEG evidenziava rare punte di basso voltaggio in regione posteriore sinistra ed una risposta fotoparossistica durante la SLI a 15Hz caratterizzata da complessi punta-polipunta onda a 1Hz, bilaterali, sincroni, correlati a sensazione di malessere e mioclonie agli arti, senza compromissione della consapevolezza. Un secondo EEG confermava la fotosensibilità. Emocolture eseguite in corso di febbre risultavano positive per *S. Aureus*-MSSA. Dalla TC torace evidenza di embolia settica polmonare. La RM Encefalo riscontrava lesioni puntiformi captanti contrasto, due delle quali alla giunzione cortico-sottocorticale del polo occipitale sinistro, compatibili con microemboli settici. Nel sospetto di endocardite effettuava antibiotico terapia per quattro settimane con risoluzione del quadro infettivo. L'EEG di controllo alla dimissione risultava normale. Non è stata mai intrapresa terapia anticrisi.

La fotosensibilità presenta una significativa componente ereditaria, responsabile di modificazioni funzionali dell'eccitabilità corticale occipitale¹. La peculiarità del nostro caso è rappresentata dalla comparsa della fotosensibilità in età adulta e dalla presenza di una componente strutturale/infettiva (emboli settici in regione occipitale sinistra) alla base del fenomeno la cui risoluzione potrebbe giustificare la transitorietà della fotosensibilità.

Bibliografia

1. Fisher RS, Acharya JN, Baumer FM, French J, Parisi P, Solodar JH, et al. Visually sensitive seizures: An updated review by the Epilepsy Foundation. *Epilepsia*. 2022; 63: 739–768.

Fertilità e Infertilità in Donne con Epilessia: una revisione sistematica

B. Nucera^{1,2}, G. Battaglia³, F. Fortunato⁴, F. Pasini⁵, C. Milano⁶, S. Consoli⁷, G. Evangelista⁷, O. Marsico⁴, L. Muccioli⁸, F. Dono⁷, B. Mostacci⁹

¹ Hospital of Merano (SABES-ASDAA), Neurology Institute, Merano

² Paracelsus Medical University, Salzburg

³ Fondazione IRCSS Istituto Neurologico "Carlo Besta", UO Epilettologia Clinica e Sperimentale

⁴ University "Magna Graecia" of Catanzaro, Department of Medical and Surgical Sciences, Catanzaro

⁵ Niguarda Hospital, Institute of Neurology, Milano

⁶ University of Pisa, Department of Clinical and Experimental Medicine, Pisa

⁷ "G. d'Annunzio" University of Chieti-Pescara, Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Sciences, Chieti

⁸ University of Bologna, Department of Biomedical Science and Neuromotor Sciences DIBINEM, Bologna

⁹ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna - Full member of the ERN EpiCARE, Bologna

Sono 12,5 milioni nel mondo le donne con epilessia in età fertile. Le loro esigenze particolari comprendono il potenziale impatto dell'epilessia e dei farmaci anticonvulsivi (FAC) sulla riproduzione e fertilità. Sia le crisi epilettiche che i FAC possono alterare l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, causando squilibri ormonali. Inoltre, i fattori psicosociali possono contribuire in modo significativo a una ridotta fertilità delle donne con epilessia. Abbiamo effettuato una ricerca sistematica della letteratura per valutare la fertilità nelle donne con epilessia e identificare i fattori biologici e sociali alla base di una eventuale riduzione della fertilità nelle donne con epilessia.

Novantadue articoli hanno soddisfatto i criteri di selezione e sono stati inseriti nella revisione, di cui 55 hanno valutato l'effetto di epilessia e FAC su ormoni sessuali e disordini riproduttivi, 35 riguardavano misurazioni epidemiologiche come tassi di fertilità, natalità e matrimonio e due articoli hanno considerato l'impatto della chirurgia dell'epilessia sulla fertilità. I tassi di fertilità, natalità e matrimonio erano generalmente ridotti nelle donne con epilessia rispetto ai controlli sani, mentre aumentata la frequenza di aborti e divorzi. I disordini riproduttivi più frequenti erano sindrome dell'ovaio policistico, irregolarità mestruali e disfunzioni sessuali ed in questi, il valproato sembra essere quello maggiormente coinvolto, seguito da levetiracetam e carbamazepina. Elevati livelli di testosterone, deidroepiandrosterone solfato, rapporto LH/FSH, prolattina e cortisolo sono stati segnalati in diverse combinazioni. L'epilessia e i FAC possono avere un impatto sulla salute riproduttiva delle donne con epilessia, derivanti da modificazione degli ormoni sessuali e da fattori sociali.

Bibliografia

1. O'Connor SE, Zupanc ML (2009) Women and Epilepsy. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT* 14:212. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-14.4.212>
2. Löfgren, E. et al. Reproductive endocrine function in women with epilepsy: The role of epilepsy type and medication. *Epilepsy Behav.* 10, 77–83 (2007).
3. Devon B MacEachern 1, Hannah B Mandle 1, Andrew G Herzog. Infertility, impaired fecundity, and live birth/pregnancy ratio in women with epilepsy in the USA: Findings of the Epilepsy Birth Control Registry. *Epilepsia.* 2019 Sep;60(9):1993-1998. doi: 10.1111/epi.16312i

Profilo di efficacia e tollerabilità di Perampanel nel trattamento dello Stato Epilettico: Dati derivanti dalla popolazione di Modena

S. Meletti^{1,2}, N. Orlandi^{1,2}, G. Giovannini¹, M. Pugnaghi¹, M.C. Cioclu², N. Biagioli^{1,2}, L. Madrassi^{1,2}, S. Scolastico^{1,2}, M. Burani¹, L. Taruffi¹, A. Vaudano¹

¹ *Unità Operativa di Neurologia, Ospedale Civile di Baggiovara, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena*

² *Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia*

Evidenze sostengono il ruolo del glutammato e dei suoi recettori nello Stato Epilettico (SE) [1,2]. Riportiamo la nostra esperienza relativa all'utilizzo di Perampanel (PER) nel trattamento dello SE.

Studio retrospettivo su una coorte di pazienti in età adulta ricoverati per SE presso l'Ospedale Civile di Baggiovara da Settembre 2013 a Dicembre 2023. L'utilizzo di PER è stato considerato efficace in caso di risoluzione dello SE entro 72 ore dalla somministrazione del farmaco, in assenza di concomitanti modifiche terapeutiche e/o recidiva di SE durante il ricovero.

In 20 pazienti PER è stato utilizzato nella gestione terapeutica dello SE, con una mediana di 3 giorni dall'esordio. Anossia cerebrale (5/20; 25%), patologie cerebrovascolari (3/20; 15%) e neoplasie cerebrali (3/20; 15%) sono state le cause più frequenti di SE. In 14 casi, PER è stato somministrato insieme a farmaci anestetici tra cui Ketamina (5/14; 36%). La dose iniziale mediana è stata di 12 mg [range: 6 - 16] per 5 giorni consecutivi, con successivo graduale tapering. In circa la metà dei casi (11/20; 55%), lo SE si è risolto entro 72 ore dall'utilizzo di PER. Non sono stati osservati severi eventi avversi e in nessun caso il trattamento è stato interrotto per tossicità.

In quasi la metà dei casi inclusi nella nostra coorte, PER è risultato efficace nel trattamento dello SE a discapito di una condizione di refrattarietà/super-refrattarietà. Studi prospettici con campioni di dimensioni maggiori sono necessari per valutare il ruolo di PER nel trattamento dello SE.

Bibliografia

1. *Leo A, Giovannini G, Russo E, Meletti S. The role of AMPA receptors and their antagonists in status epilepticus. Epilepsia. 2018 Jun;59(6):1098-1108. doi: 10.1111/epi.14082. Epub 2018 Apr 17.*
2. *Huang TH, Lai MC, Chen YS, Huang CW. The Roles of Glutamate Receptors and Their Antagonists in Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-Refractory Status Epilepticus. Biomedicines. 2023 Feb 23;11(3):686.*

Perampanel come unico add-on nel trattamento dell'epilessia post-stroke: subanalisi di uno studio retrospettivo, multicentrico, osservazionale real-world (PEROC)

A. Pascarella^{1,2}, L. Manzo², S. Gasparini^{1,2}, O. Marsico¹, D. Abelardo¹, G. Idone¹, A. Bulgari¹, D. Tedeschi¹, V. Bova², V. Cianci², A. Iudice³, F. Bisulli⁴, P. Bonanni⁵, E. Caggia⁶, A. D'Aniello⁷, C. Di Bonaventura⁸, J.C. DiFrancesco⁹, E. Domina¹⁰, F. Dono¹¹, A. Gambardella^{1,12}, C. Marini¹³, A. Marrelli¹⁴, S. Matricardi¹⁵, A. Morano⁷, F. Paladin¹⁶, R. Renna¹⁷, P. Striano^{18,19}, M. Ascoli²⁰, M. Piccioli²¹, A. La Neve²², E. Le Piane²³, A. Orsini²⁴, G. Di Gennaro²⁵, E. Ferlazzo^{1,2}, U. Aguglia^{1,2}, PEROC Study Group

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro

² Centro Regionale Epilessia, Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi-Melacrino-Morelli Hospital", Reggio Calabria

³ Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Neurologia, Università di Pisa

⁴ Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum-Università di Bologna

⁵ Unità di Epilessia e Neurofisiologia Clinica, Istituto Scientifico, IRCCS Eugenio Medea, Treviso

⁶ Unità di Neurologia, Ospedale Giovanni Paolo II, Ragusa

⁷ IRCCS Neuromed, Pozzilli

⁸ Unità di Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze Umane, Università "Sapienza" di Roma

⁹ Dipartimento di Neurologia, Ospedale ASST S. Gerardo, Università di Milano-Bicocca, Monza

¹⁰ U.C. Neurologia, Ospedale Maggiore di Lodi ASST, Lodi

¹¹ Dip.to di Neuroscienze, Immagini e Scienze Cliniche, Università "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara

¹² Clinica Neurologica, Università Magna Graecia, Catanzaro

¹³ U.O. di Neurologia e Psichiatria Infantile, Ospedale Pediatrico G. Salesi, Ospedali Riuniti di Ancona

¹⁴ Unità Operativa di Neurofisiopatologia, Centro Epilessia, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

¹⁵ Unità di Pediatria, Università di Chieti, Chieti

¹⁶ Unità di Neurologia, Centro Epilessia, Venezia

¹⁷ Unità di Neurologia, Centro Sclerosi Multipla, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, IFO, Roma

¹⁸ IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

¹⁹ Dip.to di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica, Salute Materno-Infantile, Università di Genova

²⁰ Unità di Neurologia, Ospedale Marche Nord, Pesaro

²¹ UOC Neurologia, PO San Filippo Neri, ASL Roma1, Roma

²² Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze e Organi di Senso, Università di Bari

²³ Dipartimento di Neurologia, Ospedale Pugliese-Ciaccio, Catanzaro

²⁴ Dipartimento di Neurologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Università di Pisa

²⁵ Dipartimento di Scienze della Salute, Scuola di Medicina, Università Magna Graecia di Catanzaro

L'epilessia post-stroke (PSE) rappresenta una frequente causa di epilessia nell'adulto¹. Tuttavia, ad oggi le evidenze riguardo l'utilizzo dei farmaci antiepilettici nella PSE sono limitate². Questo studio mira a valutare l'efficacia e la tollerabilità del perampanel (PER) come unico add-on nel trattamento di pazienti con PSE.

Abbiamo eseguito una subanalisi del gruppo di soggetti con PSE inclusi in un precedente studio multicentrico, osservazionale, retrospettivo in cui erano stati arruolati pazienti in terapia con PER come unico add-on³. Sono state registrate le seguenti misure di efficacia e tollerabilità: riduzione della frequenza delle crisi $\geq 50\%$, libertà dalle crisi, retention rate, incidenza di eventi avversi (EA) a 3, 6 e 12 mesi dall'introduzione del PER.

L'analisi ha incluso 56 individui con PSE (età mediana: 49 anni; IQR:18,9-67,1). E' stata registrata una retention rate del 66,7% (29/42 pazienti) a 12 mesi, con una dose giornaliera media di PER pari a $5,3 \pm 2$ mg. Il motivo principale della sospensione del farmaco è stato la scarsa tollerabilità (11/13, 84,6%). A 12 mesi 26/31 (83,9%) pazienti beneficiavano di una riduzione $\geq 50\%$ della frequenza delle crisi rispetto al baseline, con 16 (51,6%) individui liberi da crisi. L'occorrenza di EA è stata documentata in 25/54 (46,3%) pazienti,

con solo 5 AE gravi (senza decessi). I disturbi del comportamento hanno rappresentato l'AE di più comune riscontro, riportato da 14 pazienti.

L'impegno del PER come unico add-on è risultato efficace e generalmente ben tollerato nei pazienti con PSE, dimostrandosi una valida opzione terapeutica in questa specifica categoria.

Bibliografia

1. Galovic M, Ferreira-Atuesta C, Abaira L, Döhler N, Sinka L, Brigo F, Bentes C, Zelano J, Koepp MJ. Seizures and Epilepsy After Stroke: Epidemiology, Biomarkers and Management. *Drugs Aging*. 2021; 38:285-299.
2. Zelano J, Holtkamp M, Agarwal N, Lattanzi S, Trinka E, Brigo F. How to diagnose and treat post-stroke seizures and epilepsy. *Epileptic Disord*. 2020 Jun 1;22(3):252-263.
3. Gasparini S, Ferlazzo E, Neri S, Cianci V, Iudice A, Bisulli F, Bonanni P, Caggia E, D'Aniello A, Di Bonaventura C, DiFrancesco JC, Domina E, Dono F, Gambardella A, Marini C, Marrelli A, Matricardi S, Morano A, Paladin F, Renna R, Striano P, Pascarella A, Ascoli M, Aguglia U; PEROC Study Group. Effectiveness of Perampanel as the Only Add-on: Retrospective, Multicenter, Observational Real-Life Study on epilepsy patients. *Epilepsia Open*. 2022; 7:687-96.

Efficacia a breve e lungo termine del Brivaracetam nel trattamento dello Stato Epilettico Refrattario e Super-Refrattario: uno studio monocentrico

L. Pellegrino², G. Bruschi², R. Ragone², S. Favaretto¹, D. Seppi¹, F. Dainese¹

¹ Dipartimento di Neuroscienze, UOC Clinica Neurologica, Università degli Studi di Padova

² Dipartimento di Neuroscienze, UOC Clinica Neurologica, Azienda Ospedale Università Padova

Scopo dello studio è determinare l'efficacia del Brivaracetam nel trattamento dello stato epilettico refrattario (RSE) e super-refrattario (SRSE).

Studio retrospettivo monocentrico su 31 pazienti consecutivi affetti da SE, RSE e SRSE sottoposti a terapia anticrisi con brivaracetam. I pazienti sono stati classificati secondo semeiologia dello stato epilettico, eziologia e gravità (STESS, EMSE-EACE) e sono stati analizzati i tracciati elettroencefalografici (EEG) all'esordio, prima, dopo e, quando disponibile, in corso di somministrazione endovenosa di brivaracetam. In caso di stato epilettico convulsivo (CSE) è stata considerata anche l'assenza di recidiva di crisi epilettiche convulsive. Sono stati raccolti dati circa l'outcome generale (decesso, dimissione) e neurologica dimissione.

L'analisi statistica preliminare, attualmente eseguita su 21 pazienti, evidenzia una attenuazione delle anomalie epilettiformi nel 33.33% dei pazienti (4/12) durante somministrazione di brivaracetam in loading dose di 2.7-3.8 mg/kg. È stata inoltre evidenziata una attenuazione delle anomalie epilettiformi all'EEG di controllo dopo almeno 24 ore nel 38.46% dei pazienti (5/13), dei quali solo un paziente aveva presentato risposta elettroencefalografica alla loading dose. I pazienti con CSE all'esordio hanno raggiunto un controllo delle crisi nel 37.5% dei casi (3/8), mentre i pazienti con NCSE hanno raggiunto un quadro elettroencefalografico nel 12.5% dei casi (2/16). Non sono stati segnalati eventi avversi o anomalie agli esami ematochimici significativi.

Il Brivaracetam rappresenta un farmaco sicuro e potenzialmente efficace nel trattamento dello stato epilettico refrattario e super-refrattario. Questo studio suggerisce la possibilità di aumentare la loading dose o la dose di mantenimento per una prolungata risposta elettroclinica.

Bibliografia

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515-23. doi: 10.1111/epi.13121. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26336950.
2. Moaloni KMC, Espirito AI, Fernandez MLL. Efficacy and tolerability of intravenous brivaracetam for status epilepticus: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2020 Jun 15; 413:116799. doi: 10.1016/j.jns.2020.116799. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32278203.
3. Orlandi N, Bartolini E, Audenino D, Coletti Moja M, Urso L, d'Orsi G, Pauletto G, Nilo A, Zinno L, Cappellani R, Zummo L, Giordano A, Dainese F, Nazerian P, Pescini F, Beretta S, Dono F, Gaudio LD, Ferlisi M, Marino D, Piccioli M, Renna R, Rosati E, Rum A, Strigaro G, Giovannini G, Meletti S; Collaborators; Cavalli SM, Contento M, Cottone S, Di Claudio MT, Florindo I, Guadagni M, Kiferle L, Lazzaretti D, Lazzari M, Coco DL, Pradella S, Rikani K, Rodorigo D, Sabetta A, Sicurella L, Tontini V, Turchi G, Vaudano AE, Zanoni T. Intravenous brivaracetam in status epilepticus: A multicentric retrospective study in Italy. *Seizure*. 2021 Mar; 86:70-76. doi: 10.1016/j.seizure.2021.01.014. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33561784

Stato epilettico super-refrattario in quadro di mielinolisi extrapontina: un case report

S. Pollutri¹, F. Dono¹, R. Agosto¹, S. Consoli¹, G. Evangelista¹, C. Corniello¹, P. Quintieri¹, S. Cipollone¹, S. De Angelis¹, D. Liviello¹, M. Dasara¹, F. Anzellotti¹, S. L. Sensi^{1,2,3}

¹ Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Science, University "G. D'Annunzio" of Chieti-Pescara
² Behavioral Neurology and Molecular Neurology Units, Center for Advanced Studies and Technology - CAST-, University G. d'Annunzio of Chieti-Pescara

³ Institute for Mind Impairments and Neurological Disorders - iMIND, University of California - Irvine

Lo stato epilettico super-refrattario (SRSE) è un'emergenza neurologica con elevata mortalità. È definito come uno stato epilettico (SE) che continua o ricorre 24 ore o più dopo l'inizio della terapia anestetica, nonché si ripresenta durante la riduzione o sospensione della stessa.

Descriviamo il caso di un uomo di 43 anni, giunto in PS per severa iposodiemia correlata ad insufficienza epatica acuta da intossicazione da alcol. Si effettuava correzione dei valori della sodiemia, riportando nel corso dei giorni successivi, insorgenza di lieve letargia. Una RMN encefalo identificava un quadro di mielinolisi pontina con interessamento di foci extrapontini (corteccia parieto-occipitale bilateralmente). Dopo 7 giorni, esordio acuto di afasia globale, rallentamento ideo-motorio e deviazione dello sguardo verso destra. L' EEG mostrava attività continua diffusa a morfologia polipunta-onda lenta, supportando diagnosi di SE non convulsivo.

Il paziente veniva trattato consecutivamente con diazepam, levetiracetam, lacosamide e fenitoina e, in considerazione della scarsa risposta, veniva trasferito in ICU dove iniziava terapia con propofol e midazolam. Dopo 24 ore, effettuato tentativo di sospensione della terapia con ricomparsa del pattern EEG sovradescritto. Si effettuava quindi una rachicentesi (nella norma), RMN encefalo (sovrapponibile al precedente controllo) e data indicazione a terapia con Ketamina e dieta ketogena. Dopo 14 giorni, il paziente effettuava weaning anestetico con normalizzazione del quadro.

La mielinolisi extra-pontina può rappresentare una rara causa di SRSE. Il trattamento con Ketamina e dieta ketogena ha dimostrato un'ottima efficacia nel trattamento di questa condizione.

Bibliografia

1. Black DF, Bartleson JD, Bell ML, Lachance DH. SMART: stroke-like migraine attacks after radiation therapy. *Cephalalgia*. 2006;26(9):1137-1142. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01184.x,
2. Ota Y, Liao E, Shah G, Srinivasan A, Capizzano AA. Comprehensive Update and Review of Clinical and Imaging Features of SMART Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2023;44(6):626-633. doi: 10.3174/ajnr.A7859
3. Di Stefano AL, Berzero G, Ducray F, et al. Stroke-like events after brain radiotherapy: a large series with long-term follow-up. *Eur J Neurol*. 2019;26(4):639-650. doi: 10.1111/ene.13870

Brivaracetam: analisi della concentrazione plasmatica nella popolazione responder

F. Ranzato, D. Polo, A. Bolzan, A. Peretti

*Centro riconosciuto di riferimento regionale per la diagnosi e il trattamento delle epilessie dell'adulto.
AULSS 8 Vicenza*

La concentrazione plasmatica (CP) di Brivaracetam (BRV) viene eseguita nei centri di secondo e terzo livello, può risultare utile in considerazione di una potenziale variabilità inter-individuale e delle interazioni fra farmaci e in specifiche condizioni cliniche quali gravidanza, insufficienza renale ed epatica, tuttavia non esistono evidenze che guidino il clinico nell'interpretazione del risultato. Abbiamo condotto uno studio retrospettivo sui pazienti responsivi a BRV da almeno 12 mesi e in cui fosse stata eseguita la CP di BRV. 24/65 pazienti responder (14 femmine, età media 45 anni (18-73) avevano eseguito almeno una CP di BRV mediante spettrometria di massa (range del metodo 0,5-0,9 mg/L): posologia media BRV 150 mg/die (mediana 150, range 100-200), mediamente 1,6 farmaci associati a BRV (range 1-3), nel 42% BRV era associato a induttori, nel 30% ad acido valproico (VPA). Risultati. La CP media di BRV era 0,82 mg/L (range 0,3-1,67). 11 CP (46%) erano nel range di riferimento, 4 (16%) inferiori, 9 (38%) superiori (2 con aumento della creatinina, 4 in concomitante VPA). Le CP degli 8 seizures free (SF) delle CP senza induttore e delle CP con VPA non erano significativamente più alte rispetto ai non SF, alle CP con induttore e senza VPA ($p=0,29$, $p=0,2$ e $p=0,36$). La CP di BRV dei responder è generalmente entro i valori del range di riferimento senza differenze significative nei SF, nei pazienti in concomitante terapia con induttori e con VPA. I nostri risultati preliminari possono guidare all'interpretazione dei valori di CP di BRV.

Bibliografia

1. Hentschel M, Stoffel-Wagner B, Surges R, von Wrede R, Dolscheid-Pommerich RC. Value of drug level concentrations of brivaracetam, lacosamide, and perampanel in care of people with epilepsy. *Epilepsia*. 2023 Dec 29.
2. Cecilie Johannessen Landmark, Svein I. Johannessen & Philip N. Patsalos (2020) Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 16:3, 227-238.

Coinvolgimento retinico nell'epilessia: uno studio di angiografia tomografica a coerenza ottica

M. Romozzi^{1,2}, G. Cuffaro^{3,4}, A. Gentile⁴, S. Marcelli³, V. Trigila⁴, P. Calabresi^{1,2}, G. Savino^{3,4}, C. Vollono^{1,2}

¹ Dipartimento Universitario di Neuroscienze, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

² Neurologia, Dipartimento di neuroscienze, Organi di Senso e Torace, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Rome

³ Oculistica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome

⁴ Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome

Questo studio ha l'obiettivo di valutare lo spessore retinico e la microvascolarizzazione della macula e del nervo ottico nelle persone con epilessia (PwE) tramite angiografia tomografica a coerenza ottica (OCTA).

I pazienti e i soggetti di controllo (HCs) sono stati sottoposti ad una valutazione oculistica completa e esame OCTA della macula e del disco ottico, registrando i seguenti parametri: densità vascolari (VD) del disco maculare, peripapillare, disco ottico, foveale coriicapillare, fovea e parafovea e gli spessori peripapillare, foveale, parafoveale e zona avascolare foveale (FAZ). Sono stati raccolti dati clinici e demografici.

Sono stati inclusi 64 occhi da 32 PwE (13 con epilessia focale e 13 generalizzata) e 50 occhi da 25 HCs abbinati per età e sesso. Lo spessore della fovea è risultata inferiore nelle PwE ($248,120 \pm 22,465\text{mm}$) rispetto agli HCs ($263,882 \pm 19,863\text{mm}$) ($p=0,001$). L'area FAZ è risultata significativamente più ampia nelle PwE ($0,294 \pm 0,097$) rispetto agli HCs ($0,194 \pm 0,074$) ($p<0,001$). La VD foveale coriicapillare è risultata ridotta nelle PwE ($54,952 \pm 14,942\%$) rispetto agli HCs ($65,841 \pm 2,449\%$) ($p=0,001$). Le VD maculari, foveali, parafoveali e del disco ottico sono risultate inferiori nelle PwE rispetto agli HCs ($p<0,001$).

Lo studio ha rilevato un'alterazione della microcircolazione retinica e coroidale nelle PwE, come dimostrato dall'ingrandimento della FAZ e dal decremento nelle VD coriicapillare maculare, del disco ottico e foveale. Inoltre, la dimostrazione della riduzione della vascolarizzazione foveale potrebbe essere indicativa di fenomeni neurodegenerativi. L'OCTA è uno strumento di screening non invasivo utile per rilevare disturbi strutturali e microcircolatori retinici nelle PwE.

Bibliografia

1. Bayraktar Bilen N, Titiz AP, Bilen S, Polat Gultekin B, Sahin Hamurcu M, Kalayci D. Optical coherence tomography and neurodegeneration in epilepsy. *Eur J Ophthalmol*. 2021 Jan;31(1):252-257.

Transizione dal servizio di Neuropsichiatria Infantile (NPI) al Centro Epilessia Adulti: caratterizzazione di una popolazione nel corso di cinque anni

F. Simonetti¹, V. Tontini¹, C. Stipa¹, A. Boni¹, D. Cordelli¹, L. Licchetta¹, B. Mostacci¹, L. Muccioli¹, F. Bisulli^{1,2}

¹ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Full Member of European Reference Network EpiCARE, Bologna

² Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

Il nostro studio si propone di caratterizzare la popolazione di pazienti in transizione dal servizio di Neuropsichiatria infantile (NPI) al nostro Centro Epilessia, così da meglio comprendere quali siano i bisogni e gli interventi specifici necessari.

Abbiamo raccolto i dati anagrafici, clinici e strumentali dei pazienti con epilessia certa o probabile che hanno effettuato la transizione presso la nostra unità tra il 2019 e il 2023.

Sono stati presi in carico 155 pz di età compresa tra 16 e 42 anni (età media 20 anni, F 55%), di cui 69 pz (45%) residenti fuori dall'area metropolitana di Bologna. La diagnosi di epilessia è stata confermata in 151 pz (97%). Abbiamo distinto le visite in transizioni semplici (59 pazienti, 39%) o complesse (92 pz, 61%), qualora l'epilessia fosse associata ad altri disturbi come problemi psichiatrici, di apprendimento, dello spettro autistico. Tra questi ultimi, 34 pazienti sono contemporaneamente seguiti da altri specialisti (23%). La media di controlli ambulatoriali annui è 1,25 (range 0-14) e il tasso di drop-out è del 9%.

La transizione rappresenta un percorso molto delicato, vissuta spesso con preoccupazione dal paziente e dalle famiglie, abituati ad un approccio olistico garantito dalla NPI, che viene per molti aspetti perso al momento della presa in carico presso l'età adulta. L'ampia percentuale di transizioni complesse, rende necessaria la creazione di equipe di specialisti dedicati, a garanzia di un approccio multidisciplinare. Inoltre, una rete di supporto telematico permetterebbe, ai molti pazienti residenti fuori dall'area metropolitana di Bologna, di agevolare l'accesso alle cure.

Bibliografia

1. Camfield PR et al. How can transition to adult care be best orchestrated for adolescents with epilepsy? *Epilepsy & Behaviour* 2019; 93: 138-147
2. Nabout R et al. Transition of patients with childhood onset epilepsy: Perspectives from pediatric and adult neurologists. *Epilepsy & Behaviour* 2020; 104 (PtA)

Disturbi del sonno ed eventi motori minori nell'epilessia del lobo temporale

V. Todaro, A. Battiato, S. Dominici, MB. Luca, M. Zuccarello, M. Proietto, D. Fatuzzo, L. Giuliano

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche e Tecnologie Avanzate "G.F. Ingrassia", Sezione di Neuroscienze, Università di Catania

Nell'epilessia del lobo temporale (TLE), è stata descritta la presenza di eventi motori minori (MMEs) in sonno, preceduti in molti casi da anomalie EEG. La natura di tali eventi è tuttavia dibattuta poiché sono presenti, meno frequentemente, anche in soggetti sani. Obiettivo dello studio è valutare in pazienti con TLE la relazione tra qualità del sonno, disturbi del sonno e la presenza di MMEs.

Pazienti con TLE seguiti presso il Centro Epilessia della Clinica Neurologica di Catania sono stati sottoposti a videopolisonnografia notturna con valutazione di anomalie EEG durante sonno, macrostruttura ipnica, disturbi del sonno secondo la classificazione internazionale dei disturbi del sonno e MMEs

Sono stati arruolati 62 pazienti con TLE (59.7% donne, età media 32.9 ± 15.8). Il 29% dei pazienti era drug-naive. Il 92% dei pazienti presentava anomalie EEG durante il sonno, in particolare durante la fase N2. Quarantatré pazienti (69%) presentavano disturbi del sonno, più frequentemente movimenti periodici agli arti (24.2%). Trentasei pazienti (58.1%) presentavano MMEs nel sonno. Questi erano significativamente più frequenti nei pazienti che presentavano anomalie EEG nel sonno ($p=0.006$). Inoltre, abbiamo trovato una significativa associazione tra MMEs e la presenza di disturbi del sonno ($p=0.02$), indipendente dall'assunzione di terapia farmacologica.

I risultati del nostro studio suggeriscono una relazione tra MME e disturbi del sonno nei pazienti con TLE, che potrebbe essere spiegata da una alterata architettura del sonno in questi pazienti. Una buona conoscenza delle comorbidità tra disturbi del sonno ed epilessia potrebbe favorire una migliore gestione clinica.

Bibliografia

1. Giuliano L, Mainieri G, Cicero CE, Battaglia G, Guccione A, Salomone S, et al. Parasomnias, sleep-related movement disorders and physiological sleep variants in focal epilepsy: A polysomnographic study. *Seizure*. 1 ottobre 2020; 81:84–90.
2. Grigg-Damberger MM, Foldvary-Schaefer N. Primary Sleep Disorders in People with Epilepsy: Clinical Questions and Answers. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 1 gennaio 2015;24(1):145–76.
3. Manni R, Terzaghi M. Comorbidity between epilepsy and sleep disorders. *Epilepsy Res*. agosto 2010;90(3):171–7.

Poster

EPILETTOLOGIA IN ETÀ EVOLUTIVA

Efficacia e sicurezza di perampanel come terapia aggiuntiva in pazienti in età pediatrica con epilessia farmacoresistente: uno studio multicentrico osservazionale di coorte

F. Aspra¹, E. Cesaroni², G. Scorrano¹, G. Prezioso¹, S. Siliquini², S. Cappanera², E. Freri³, F. Ragona³, T. Granata³, I. Bagnasco⁴, L. Siri⁵, A. Russo⁶, T. Messana⁶, P. Striano⁷, A. Verrotti⁸, F. Operto⁹, A. Orsini¹⁰, A. Bonuccelli¹⁰, F. Chiarelli¹, C. Marini², S. Matricardi¹

¹ Clinica Pediatrica, Università di Chieti

² SOD di Neuropsichiatria infantile, Ospedale pediatrico "G. Salesi", Ospedali Riuniti Ancona

³ Dipartimento di Neuroscienze pediatriche, Fondazione IRCCS Istituto di Neurologia "C. Besta", Milano

⁴ Unità di Neuropsichiatria infantile, Ospedale Martini, Asl Città di Torino

⁵ Unità di Neuropsichiatria infantile, Ospedale Cesare Arrigo, Alessandria

⁶ Unità di Neurologia pediatrica, Irccs Istituto di Scienze Neurologiche di Bologna

⁷ Unità di Neurologia e malattie muscolari pediatriche, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica, Salute della mamma e del bambino, Istituto 'G. Gaslini', Università di Genova

⁸ Dipartimento di Pediatria, Università di Perugia

⁹ Neuropsichiatria infantile e dell'adolescente, Dipartimento di Medicina, Chirurgia, e Odontoiatria, Università di Salerno

¹⁰ Neurologia pediatrica, Dipartimento di Neurologia pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Efficacia e sicurezza di perampanel (PER) come terapia aggiuntiva nei pazienti in età pediatrica con epilessia farmacoresistente. Studio di coorte osservazionale retrospettivo multicentrico in cui sono stati arruolati pazienti con epilessia farmacoresistente di età <18 anni trattati con PER. Sono stati arruolati 123 pazienti (66 femmine) con un'età mediana di 15 anni (intervallo interquartile [IQR]: 13-17 anni). L'età all'esordio dell'epilessia era di 4 anni (IQR: 1-9 anni) e il tempo di durata della malattia prima del PER era di 8 anni (IQR 4-12). Le sindromi epilettiche: epilessia focale (51%) ed encefalopatie dello sviluppo ed epilettiche (37,4%). Tutti i pazienti hanno ricevuto trattamenti precedenti (5, IQR 3-8). La probabilità di proseguire terapia con PER era del 60,5% a 12 mesi, 52% a 24 mesi, 38% a 36 mesi e 36% a 48 mesi. Il PER è stato sospeso nel 40,65% dei casi per inefficacia (60%), effetti collaterali (20%) o entrambi (20%). Il 13,8% ha raggiunto la libertà dalle crisi e 37,2% ha ottenuto una riduzione $\geq 50\%$ delle crisi. La presenza di encefalopatia dello sviluppo ed epilettica e disabilità intellettiva era significativamente associata a un maggiore tasso di sospensione (HR 2,35, IC 95% 1,34-4,10, $p=0,03$; HR 2,32; IC 95% 1,18-4,53, $p=0,01$). La terapia aggiuntiva con PER in pazienti in età pediatrica con epilessia farmacoresistente è efficace e ben tollerata. La presenza di encefalopatia dello sviluppo ed epilettica e disabilità intellettiva sono da valutare in maniera personalizzata per ottimizzare l'uso di PER in ambito clinico.

Bibliografia

1. Matricardi S, Cesaroni E, Bonanni P, Foschi N, D Aniello A, Di Gennaro G, et al., Long-term effectiveness of add-on perampanel in patients with Lennox-Gastaut syndrome: A multicenter retrospective study. *Epilepsia*. 2023;64(6): e98-e104.
2. Scorrano G, Lattanzi S, Salpietro V, Giannini C, Chiarelli F, Matricardi S. The Cognitive and Behavioural Effects of Perampanel in Children with Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2024 10;13(2):372.

Epilessia da delezione 16p13.11: dagli spasmi alle assenze all'epilessia mioclonica in paziente con QI superiore alla norma

F. Banditelli¹, F. Maccarelli², A. Morandi³, M.E. Fazzi², D. Pruna⁴, S. Brunetti³, P. Accorsi³, G. Milito³, L. Giordano³

Dedicato al Dottor Vito Colamaria, epilettologo, NPI e libero pensatore

¹ Università degli Studi di Cagliari, Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Cagliari

² Università degli Studi di Brescia, Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Brescia

³ Centro regionale per l'epilessia, Spedali Civili, Brescia

⁴ Neurologia ed Epilettologia pediatrica, ARNAS G. Brotzu, Cagliari

Presentiamo il caso di una paziente con spasmi infantili, esorditi a 7 mesi, trattati con GVG con controllo delle crisi. A 12 mesi comparsa di crisi di assenza per le quali veniva aggiunto VPA in add-on con beneficio. Sospesi il GVG dopo 7 mesi e il VPA ai 4 anni di età. A 15 anni crisi con clonie palpebrali e arti superiori: reintrodotta VPA con buon controllo critico.

All'età di 12 mesi somministrata scala Griffiths-III dalla quale emergeva un lieve ritardo psicomotorio (in accordo con la letteratura); all'età di 16 anni scala WAIS-IV con un QI totale di 116, al di sopra della media. Funzioni adattive adeguate per età.

NGS per epilessia: delezione sul braccio corto del cromosoma 16 (16p13.11), de novo che determina la perdita di funzione di diversi geni (tra cui NDE1) ed è responsabile di un quadro caratterizzato da epilessia focale e generalizzata, ritardo sviluppo psicomotorio, disabilità intellettiva, microcefalia, bassa statura, disturbi del comportamento, ASD, schizofrenia. Descritti meno di 30 casi. Esoma in corso.

Nella paziente sono assenti alcune delle caratteristiche peculiari della Sindrome da delezione di 16p13.11 finora descritte in letteratura. Segnaliamo completo controllo delle crisi con una storia caratterizzata da tre diverse forme di epilessia e QI al di sopra della media. L'esoma chiarirà se questa delezione è patognomica per il quadro epilettologico?

Bibliografia

1. Balasubramanian M, Smith K, Mordekar SR, Parker MJ. Clinical report: AN INTERSTITIAL deletion of 16p13.11 detected by array CGH in a patient with infantile spasms. *Eur J Med Genet.* 2011 May-Jun;54(3):314-8. doi: 10.1016/j.ejmg.2011.01.008. Epub 2011 Feb 26. PMID: 21315189.
2. Heinzen EL, Radtke RA, Urban TJ, Cavalleri GL, Depondt C, Need AC, Walley NM, Nicoletti P, Ge D, Catarino CB, Duncan JS, Kasperaviciute D, Tate SK, Wieser HG, Zumsteg D, Ortega M, Wood NW, Huxley-Jones J, Mikati M, Gallentine WB, Husain AM, Buckley PG, Stallings RL, Podgoreanu MV, Delanty N, Sisodiya SM, Goldstein DB. Rare deletions at 16p13.11 predispose to a diverse spectrum of sporadic epilepsy syndromes. *Am J Hum Genet.* 2010 May 14;86(5):707-18. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.03.018. Epub 2010 Apr 15. PMID: 20398883; PMCID: PMC2869004.
3. F.D. Hanners, A.J Sharp, J.R. Vermeesch Recurrent reciprocal deletions and duplications of 16p13.11: the deletion is a risk factor for MR/MCA while the duplication may be a rare benign variant.

Epilessia combinata generalizzata e focale nelle paraplegie spastiche ereditarie da deficit AP-4: studio osservazionale di coorte

E. Bartolini¹, A.R. Ferrari¹, F.M. Santorelli¹, C. Salluce^{1,2}, G. Astrea¹, G. Marinella¹, F.M.A. Papoff^{1,2}, A. Orsini³, R. Battini^{1,2}

¹ IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa

² Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

³ UO Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

I pazienti con deficit genetico di AP-4 presentano paraparesi spastica, disabilità intellettiva, disturbo dell'eloquio/linguaggio, microcefalia, ipoplasia del corpo calloso. Il fenotipo si sovrappone a quello di altre paraplegie spastiche ereditarie e paralisi cerebrali. Più della metà dei pazienti può sviluppare crisi epilettiche nella prima infanzia, spesso con stato epilettico in febbre. Non è noto se esistano caratteristiche cliniche o elettroencefalografiche tipiche.

Abbiamo condotto uno studio osservazionale di coorte su pazienti con varianti patogenetiche bi-alleliche in geni codificanti per AP-4 che hanno sviluppato epilessia, con lo scopo di descriverne le caratteristiche cliniche ed elettroencefalografiche.

I pazienti presentavano varianti patogenetiche in AP4S1 (n=5) o AP4M1 (n=1). In tutti abbiamo osservato il fenotipo neurologico tipico. Il 66% dei pazienti ha presentato convulsioni febbrili prima dell'insorgenza della epilessia, che esordiva fra infanzia e adolescenza (14 mesi-13 anni) ed appariva caratterizzata da crisi focali motorie (50%) e/o crisi tipo assenza (66%). Nessun paziente era farmaco-resistente. Abbiamo osservato alcune caratteristiche elettroencefalografiche peculiari, emerse solo dopo l'esordio dell'epilessia e persistite anche dopo la remissione delle crisi: scariche focali bilaterali e asincrone, combinate con scariche punta-onda diffuse (100%) e anomalie epilettiformi riflesse auto-indotte con hand-clapping o provocate da SLI (66%). Nella nostra coorte abbiamo osservato che l'epilessia può esordire oltre la prima infanzia, fino all'adolescenza, con una combinazione variabile di crisi generalizzate e focali con prognosi favorevole. Abbiamo osservato un tratto elettroencefalografico peculiare - anomalie focali/generalizzate e riflesse - che può costituire un biomarcatore di epilessia e supportare la diagnosi differenziale.

Bibliografia

1. Ebrahimi-Fakhari D, Teinert J, Behne R, et al. Defining the clinical, molecular and imaging spectrum of adaptor protein complex 4-associated hereditary spastic paraplegia. *Brain*. 2020 143: 2929-2944
2. Behne R, Teinert J, Wimmer M, et al. Adaptor protein complex 4 deficiency: a paradigm of childhood-onset hereditary spastic paraplegia caused by defective protein trafficking. *Hum Mol Genet*. 2020 29: 320-334.
3. Ebrahimi-Fakhari D, Alecu JE, Ziegler M, et al. Systematic Analysis of Brain MRI Findings in Adaptor Protein Complex 4-Associated Hereditary Spastic Paraplegia. *Neurology*. 2021 97: e1942-e1954.

Esordio acuto di epilessia: infiammazione cerebrale con successivo riscontro di Displasia Corticale Focale (FCD), descrizione di un caso pediatrico

M. Borgogno¹, M. Davitto², I. Tardivo², M. Spada³, P. Peretta⁴, D. Marcotulli⁵, C. Marinaccio⁵, F. Ricci¹, A. Tocchet⁵, F. Torta⁵, M. Valerio⁵, M. Vacchetti¹, R. Vittorini⁵, C. Canavese⁵

¹ Sezione di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Ospedale Infantile Regina Margherita, Università degli Studi di Torino

² Struttura Complessa di Pediatria, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino

³ Struttura Complessa di Pediatria, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Ospedale Infantile Regina Margherita, Università degli Studi di Torino

⁴ Struttura Complessa di Neurochirurgia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Città della Salute e della Scienza, Torino

⁵ Struttura Semplice Dipartimentale di Neurologia Pediatrica, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino

Diagnosi e trattamento di un caso di FCD in iniziale possibile encefalite disimmune.

5 anni, esordio acuto/sub-acuto di crisi epilettiche stereotipe subentranti a partenza emisferica e Temporale destra, caratterizzate da disatria/disfasia con alterazione quali/quantitativa del linguaggio e associata componente emotiva, staring, deviazione della rima buccale a sinistra, automatismi ASDx. Tali episodi raggiungevano una frequenza di 30-40/die, con necessità di boli e.v. di midazolam e fenobarbital e inserimento di levetiracetam e lacosamide in add-on. Effettuati plurimi EEG/Video-EEG con riscontro di crisi elettriche ed elettro-cliniche a partenza focale emisferica e temporale destra in contesto di sofferenza emisferica destra a tratti diffusa. La prima Angio-RM encefalo mostrava un'alterazione di segnale in sede temporale destra di non escludibile significato flogistico: veniva quindi effettuato screening per virus neurotropi e autoimmunità e avviata terapia con boli di metilprednisolone, 2 cicli di IgIV e plasmaferesi con miglioramento internistico ma non epilettologico. Venivano quindi introdotti fenobarbital e carbamazepina, con immediata risposta sulle crisi rispetto a quest'ultima. Alle RM di controllo effettuate dopo terapia immunomodulante veniva riscontrata una riduzione dell'edema e un'area di FCD temporale destra. Data la concordanza anatomo-elettro-clinica, in seguito a studio pre-chirurgico comprensivo di PET encefalo, veniva effettuato intervento di lesionectomia con monitoraggio EEG-rafico intraoperatorio.

In seguito all'intervento libera da crisi.

Al momento buon esito della NCH in FCD. Quesiti aperti rimangono il significato dell'iniziale alterazione edemigena da infiammazione di ndd e la sua possibile funzione di slatentizzazione rispetto alla FCD (analisi istologica e genetica su pezzo operatorio ancora in corso).

Bibliografia

1. LICE. Il trattamento chirurgico dell'epilessia.
2. Balestrini S, Barba C, Thom M, Guerrini R. Focal cortical dysplasia: a practical guide for neurologists. *Pract Neurol.* 2023 Aug;23(4):293-302.
3. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, Geis C, Lancaster E, Titulaer MJ, Rosenfeld MR, Graus F. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1045-1057.

Esperienza Monocentrica sull'Utilizzo del Cannabidiolo in una Coorte Pediatrica con Epilessia Farmacoresistente: Analisi Retrospettiva di Efficacia e Sicurezza

A. Butera¹, G. Spoto², M. Grella³, I. Giunta³, M.L. Albertini³, G. Ceraolo³, C. Sferro⁴, M. Spanò⁴, A.G. Nicotera⁴, G. Di Rosa²

¹ Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Scienze chimiche, biologiche, farmaceutiche ed ambientali, Università di Messina

² Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali (BIOMORF), Università di Messina

³ Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Patologia umana dell'adulto e dell'età evolutiva "G. Barresi", Università di Messina

⁴ Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino", Messina

Il cannabidiolo (CBD) è approvato come farmaco anti-crisi aggiuntivo nella Sindrome di Dravet (DS), di Lennox-Gastaut (LGS), e come monoterapia nella Sclerosi Tuberosa^{1,2}. Lo scopo di questo studio, osservazionale, retrospettivo e monocentrico, è stato di valutare efficacia e sicurezza/tollerabilità del CBD in una coorte pediatrica real-world con epilessia farmacoresistente (DRE).

Sono stati arruolati 13 pazienti pediatrici (età 11,97±2,55; M/F=8/5) con LGS (n=5), DS (n=2) e altre forme di DRE (n=6), con follow-up minimo di 6 mesi. Sono stati valutati: storia e caratteristiche cliniche, frequenza crisi, tollerabilità/effetti collaterali e modifiche terapeutiche. Abbiamo classificato i pazienti in base alla riduzione in frequenza delle crisi in "responders" (≥50%), "partial responders" (30-50%) e "non-responders" (<30%). CBD è stato somministrato in add-on in 7/13 pazienti on-label (LGS e DS) e in 6/13 off-label. Nella nostra esperienza, CBD ha ridotto significativamente la frequenza delle crisi: 5 responders (1/5 LGS, 1/5 DS, 3/5 DRE), di cui 2 seizure-free; 4 partial responders (1/4 DRE, 3/4 LGS). 6/13 hanno mostrato miglioramento socio-relazionale (valutato con la Clinical Global Impression scale). Il neuroimaging ha evidenziato difetti di migrazione in 5/9 tra responders e partial responders. 4/13 hanno presentato effetti collaterali lievi e temporanei (3/4 irritabilità/iperattività; 1/4 sintomi gastrointestinali).

CBD ha evidenziato nel nostro campione un profilo sicuro, determinando una riduzione in frequenza delle crisi ed un miglioramento del profilo socio-relazionale. Tali dati, seppur ottenuti da un campione limitato, suggeriscono nuove prospettive per estendere le indicazioni terapeutiche del CBD ad altre forme di DRE, specialmente nei pazienti con difetti di migrazione.

Bibliografia

1. Lattanzi S, Trinka E, Russo E, et al. Cannabidiol as adjunctive treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome. *Drugs Today (Barc)*. 2019;55(3):177-196. doi:10.1358/dot.2019.55.3.2909248
2. Talwar A, Estes E, Aparasu R, Reddy DS. Clinical efficacy and safety of cannabidiol for pediatric refractory epilepsy indications: A systematic review and meta-analysis. *Exp Neurol*. 2023; 359:114238. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.114238

Studio delle caratteristiche neuropsicologiche e cognizione sociale in bambini e adolescenti con epilessia del lobo temporale

P. Cappelletto^{1,2}, C. Accolla^{1,2}, M. Preti¹, T. Pisano¹, C. Barba^{1,2}, R. Guerrini^{1,2}

¹ Centro Eccellenza Neuroscienze, AOU Meyer IRCCS, Firenze

² Università degli Studi di Firenze

L'epilessia del lobo temporale (ELT) è un noto fattore di rischio per disturbi cognitivi e psicosociali, ma dati di letteratura su bambini ed adolescenti sono ancora scarsi. Il nostro obiettivo è di caratterizzare il profilo neuropsicologico e di cognizione sociale nei pazienti di 8-18 anni con ELT.

45 pazienti con ELT ed un gruppo di 56 controlli sani, di pari età, sesso e scolarità, suddivisi in due gruppi (8-12 e 13-18 anni, rispettivamente), hanno effettuato un esteso protocollo di valutazione delle caratteristiche neuropsicologiche e di cognizione sociale. Abbiamo inoltre confrontato un sottogruppo di pazienti sottoposti a chirurgia dell'epilessia con un sottogruppo di pazienti non operati, ed indagato l'influenza delle variabili cliniche dell'epilessia sulla cognizione sociale.

Nel gruppo di 8-12 anni è stata evidenziata la presenza di alterazioni cognitive e di cognizione sociali in svariati test. Il gruppo 13-18 anni ha invece mostrato deficit cognitivi solamente nel Test di Fluenza verbale, e di cognizione sociale solo nel Test delle Situazioni sociali. Abbiamo osservato un deficit della Teoria della Mente, valutata tramite il test Faux Pas, nel gruppo di pazienti operati di età 8-12 anni. Non sono emersi fattori clinici significativamente associati ad alterazioni socio-cognitive, eccetto un trend di significatività per la durata di malattia.

I nostri risultati dimostrano alterazioni cognitive e di cognizione sociale nei pazienti con ELT, in particolare nella Teoria della Mente e nei bambini di 8-12 anni. Appare quindi importante esplorare questi aspetti per intervenire precocemente dal punto di vista riabilitativo.

Bibliografia

1. Stewart, E., Catroppa, C., Gonzalez, L., Gill, D., Webster, R., Lawson, J., Sabaz, M., Mandalis, A., Barton, B., McLean, S., Lah, S., 2019a. Facial emotion perception and social competence in children (8 to 16 years old) with genetic generalized epilepsy and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 100, 106301. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.054>
2. Lima, E.M., Rzezak, P., Montenegro, M.A., Guerreiro, M.M., Valente, K.D.R., 2020. Social cognition in childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Seizure* 78, 102–108. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.03.014>.
3. Bora, E., Meletti, S., 2016. Social cognition in temporal lobe epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 60, 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.04.024>

Utilizzo della terapia corticosteroidica nell'epilessia in età evolutiva: studio retrospettivo monocentrico

M. Celario^{1,2}, F. Ferraro^{1,2}, C.A. Quaranta^{1,2}, L. Pasca^{1,2}, M. Zanaboni¹, G. Papalia², V. De Giorgis^{1,2},

¹ Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Mondino, Pavia

² Università degli studi di Pavia

L'utilizzo di corticosteroidi è stato da sempre utilizzato nella pratica clinica per pazienti affetti da epilessia. Al momento attuale, non sono disponibili linee guida condivise per l'utilizzo di corticosteroidi nelle encefalopatie epilettiche, ad eccezione della sindrome degli spasmi epilettici infantili, tuttavia, numerosi studi sono stati effettuati per valutare quale corticosteroide sia più efficace e quale sia il regime di somministrazione adeguato (Prpić et al. 2021). Il nostro studio si propone di valutare l'efficacia della terapia steroidea nei pazienti con epilessia in età evolutiva, in termini di eventuale superiorità di un regime di trattamento steroideo, individuare possibili caratteristiche fenotipiche e/o genotipiche che possano giovare della terapia steroidea, concordare su possibili procedure condivise di schema terapeutico / posologico.

Studio retrospettivo monocentrico in cui sono stati arruolati 50 pazienti in età evolutiva affetti da Encefalopatia di sviluppo ed epilettica (DEE) o Sindrome epilettica con punte-onda che si attivano in sonno (SWAS) o epilessia farmaco-resistente (DREs), che sono stati sottoposti a terapia con corticosteroidi dal 2010 ad oggi. Presentiamo i risultati preliminari dello studio in cui emerge come la terapia con corticosteroidi, a prescindere dal regime proposto, rappresenti una valida opzione terapeutica sia in termini di riduzione della frequenza critica, sia in termini di miglioramento EEG.

Nel complesso, ad oggi esistono alcuni studi retrospettivi che concordano nel considerare la terapia steroidea una possibile opzione terapeutica nei soggetti con DREs e DEEs, tuttavia, sarebbe utile e necessario sviluppare linee guida specifiche e condivise.

Bibliografia

1. Soltani Khaboushan A, Yazdanpanah N, Rezaei N. Neuroinflammation and Proinflammatory Cytokines in Epileptogenesis. *Mol Neurobiol.* 2022 Mar;59(3):1724-1743. doi: 10.1007/s12035-022-02725-6. Epub 2022 Jun 11. PMID: 35015252.
2. Prpić I, Blažeković I, Radić Nišević J, Kolić I. CORTICOSTEROIDS IN THE MANAGEMENT OF PEDIATRIC EPILEPSIES. *Acta Clin Croat.* 2021 Dec;60(Suppl 3):31-38. doi: 10.20471/acc.2021.60. s3.04. PMID: 36405001; PMCID: PMC9590238. *Riferimenti*

Uso off label di cannabidiolo altamente purificato in pazienti in età pediatrica con epilessia farmacoresistente

L. Cepelli¹, E. Cesaroni², G. Prezioso¹, G. Scorrano¹, F. Aspra¹, F. Chiarelli¹, C. Marini², S. Matricardi¹

¹ Clinica Pediatrica, Università degli Studi "G. d'Annunzio" di Chieti e Pescara

² SOD di Neuropsichiatria Infantile, Ospedali Riuniti Ancona

L'utilizzo di cannabidiolo altamente purificato (hpCBD) è approvato nella Sindrome di Dravet, Sindrome di Lennox-Gastaut e Sclerosi Tuberosa.

L'obiettivo è di approfondire l'utilizzo off-label di hpCBD in pazienti con epilessia farmacoresistente e altre encefalopatie dello sviluppo ed epilettiche che necessitano di nuove ed efficaci strategie terapeutiche.[3]

In questo studio osservazionale abbiamo analizzato l'efficacia e la tollerabilità di hpCBD in bambini con epilessia farmacoresistente.

Abbiamo arruolato 12 pazienti (10 femmine) di età mediana di 7.6 anni (range interquartile [IQR]: 4.6-11.3). L'età mediana all'esordio dell'epilessia era di 9.5 mesi (IQR 0.2-25.5). La durata dell'epilessia prima della terapia con hpCBD era di 23 months (IQR 13.5-74). L'eziologia era strutturale (16.6%), genetica (75%), e non nota (8.3%). Tra i pazienti con cause genetiche, le varianti patogenetiche identificate erano MECP2, CNTNAP2, BRAF2, KCNB1, STXBP1, PCDH19, trisomia 21, del15q11-13.

Le terapie prescritte prima di hpCBD erano 4 (IQR 3-6.5), e 2 (IQR 2-3) concomitanti. La durata della terapia con hpCBD era di 8.5 mesi (IQR 5-16). Nel 33% dei casi, hpCBD è stato sospeso per l'occorrenza di effetti collaterali (ipertransaminasemia, diarrea, irritabilità) e in un caso per scarsa compliance. Il 33% dei soggetti ha presentato una riduzione nella frequenza critica del 75%, il 50% ha presentato una riduzione tra il 50% e il 75%. Il 58% dei casi presentava un miglioramento clinico globale riportato dal clinico e nel 41% riportato dai caregiver. Questi dati preliminari suggeriscono che anche altre sindromi epilettiche a varia eziologia possono beneficiare della terapia con hpCBD.

Bibliografia

1. Kühne F, Becker LL, Bast T, Bertsche A, Borggraeve I, Boßelmann CM, Fahrbach J, Hertzberg C, Herz NA, Hirsch M, Holtkamp M, Janello C, Kluger GJ, Kurlmann G, Lerche H, Makridis KL, von Podewils F, Pringsheim M, Schubert-Bast S, Schulz J, Schulze-Bonhage A, Steinbart D, Steinhoff BJ, Strzelczyk A, Syrbe S, De Vries H, Wagner C, Wagner J, Wilken B, Prager C, Klotz KA, Kaindl AM. Real-world data on cannabidiol treatment of various epilepsy subtypes: a retrospective, multicenter study. *Epilepsia Open*. 2023 Jun;8(2):360-370.
2. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, Brigo F. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome *CNS Drugs*. 2021 Mar;35(3):265-281.
3. Reddy DS. Therapeutic and clinical foundations of cannabidiol therapy for difficult-to-treat seizures in children and adults with refractory epilepsies. *Exp Neurol*. 2023 Jan; 359:114237.

Ottima risposta alla tetracosactide (molecola ACTH-analoga) in grave encefalopatia epilettica da mutazione gene UFSP2 codificante per Epilessia 106

V.F. Cudia¹, F. Torta², A. Tocchet², C. Marinaccio², D. Marcotulli², M. Valerio², C. Canavese²

¹ SC Neuropsichiatria U, Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Torino

² SSD Neurologia Pediatrica, Città della Salute e della Scienza di Torino

Paziente di 8 mesi con encefalopatia epilettica e dello sviluppo in contesto di epilessia 106 con riscontro di variante patogenetica in omozigosi sul gene UFSP2.

Quadro clinico caratterizzato da epilessia farmacoresistente, severo ritardo dello sviluppo neuropsicomotorio, microcefalia, anomali movimenti oculari e scarso accrescimento. RM encefalo e midollo sostanzialmente di norma. EO: ipotono generalizzato, motricità povera e crampiforme, movimenti di oculoversione, stridor laringeo, disfagia (portatore di SNG). EEG di sonno e di veglia gravemente destrutturato con abbondanti anomalie parossistiche per lo più diffuse e multifocali. PEV di norma. Esordio a 4 mesi di vita di spasmi infantili in cluster molto prolungati, temporaneamente responsivi a Fenobarbital e Vigabatrin; successiva ripresa degli spasmi con add-on di Acido Valproico e Clobazam e parziale diminuzione in frequenza e in durata delle crisi.

A 8 mesi nuova recrudescenza critica con cluster di spasmi di lunga durata, per cui veniva ricoverato con shift da Clobazam a Clonazepam e tentativo terapeutico con ciclo di tetracosactide intramuscolo 0,25 mg/die con ottima risposta (attualmente assenza di crisi).

Sono state descritte in letteratura 4 famiglie con la mutazione in omozigosi del gene USFP2, le cui caratteristiche cliniche e traiettorie evolutive rimangono ancora poco conosciute. Presentiamo un caso di gravissima epilessia farmacoresistente con ottima attuale risposta al tetracosactide ottenuta dopo il fallimento di vari tentativi terapeutici.

Bibliografia

1. Ni M, Afroze B, Xing C, et al. A pathogenic UFSP2 variant in an autosomal recessive form of pediatric neurodevelopmental anomalies and epilepsy. *Genet Med.* 2021;23(5):900-908. doi:10.1038/s41436-020-01071-z
2. <https://www.omim.org/entry/620028>
3. Jain P, Sahu JK, Horn PS, et al. Treatment of children with infantile spasms: A network meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2022;64(11):1330-1343. doi:10.1111/dmcn.15330

Un curioso caso di epilessia del lobo occipitale

I.G. De Franco, E. Schiavon, S. Benedetti, V. Chiesa, M. P. Canevini

Epilepsy Center, San Paolo Hospital, Milan

L'epilessia del lobo occipitale rappresenta una sfida diagnostica poiché si associa a manifestazioni cliniche complesse, caratterizzate da fenomeni sia visivi soggettivi, che oculomotori oggettivabili¹. Descriviamo il caso di un paziente di 18 anni, con un quadro clinico di non univoca interpretazione.

A 10 anni, esordio di cefalea fronto-temporale sinistra plurisettimanale, preceduta da sintomi visivi/oculari in occhio destro (scotomi scintillanti, amaurosi, ecc) transitori, in un'occasione associata a perdita del contatto e ipertono vibratorio diffuso. Gli EEG eseguiti risultavano negativi; una RMN encefalo evidenziava piccolo esito ischemico perinatale parieto-occipitale sinistro. Non potendo escludere l'ipotesi di epilessia, veniva avviato trattamento anticrisi (carbamazepina prima, valproato e levetiracetam poi), assunto per anni, con persistenza degli episodi soggettivi descritti. Successivamente, un LTMV-EEG negativo durante gli episodi e il riscontro di un tratto ansioso alla valutazione NPS, avvaloravano la genesi psicogena o emicranica degli episodi. Pertanto, veniva semplificata la terapia, raggiungendo un dosaggio minimo di Valproato.

Dopo circa un anno di benessere clinico, nuovo evento analogo, associato a mioclonie palpebrali e non seguito da cefalea, in corso di registrazione EEG, con correlato elettrico a partenza occipitale sinistra: confermata diagnosi di epilessia a esordio focale. Il paziente, a posteriori, riferirà scarsa aderenza terapeutica. L'emicrania con aura e l'epilessia del lobo occipitale sono manifestazioni parossistiche frequenti, che condividono caratteristiche fisiopatologiche, cliniche ed opzioni terapeutiche. Talora coesistono nello stesso soggetto, sia entrando in relazione causale tra loro ("migralepsy"), sia in maniera indipendente². Pertanto, il corretto inquadramento diagnostico può essere complesso, in particolare nel paziente pediatrico.

Bibliografia

1. Tao Yu, Yuping Wang et al. Posterior cortex epilepsy: Diagnostic considerations and surgical outcome, *Seizure*, Volume 18, Issue 4, 2009, 288-292
2. Vercueil L. Migralepsy, what it is and what it is not. *Rev Neurol (Paris)*. 2022 Sep;178(7):654-658.

Epatocarcinoma in pazienti con epilessia da deficit di PNPO trattati con Piridossal-5'-Fosfato (PLP)

P. De Liso¹, R. Webster², B. Plecko³, N. Specchio¹, F. Vigeveno⁴

¹ Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Neurology, Epilepsy and Movement Disorders Unit, Rome

² The Children's Hospital at Westmead, T.Y. Nelson Department of Neurology and Neurosurgery and the Kids Neuroscience Centre, Sydney

³ Medical University of Graz, Department of Pediatrics, Division of General Pediatrics, Graz

⁴ San Raffaele Group, IRCCS, Paediatric Neurorehabilitation Department, Rome

L'epilessia ad esordio neonatale associata a deficit di Piridossamina-5'-Fosfato Ossidasi (PNPO) è una rara patologia autosomica recessiva, caratterizzata da crisi epilettiche resistenti alle terapie convenzionali e alla piridossina, richiedendo generalmente un trattamento in cronico con piridossal-5'-fosfato (PLP).

Presentiamo due casi di pazienti con deficit di PNPO, i quali hanno sviluppato un epatocarcinoma (HCC) durante il trattamento con PLP.

La prima paziente, ha presentato crisi epilettiche sin dalla nascita, efficacemente controllate con PLP (50 mg/kg/die) e recidivate al tentativo di riduzione della terapia. A tre anni di età, comparsa di epatopatia con cirrosi e, all'età di 12 anni, è stato diagnosticato un HCC con metastasi polmonari; la paziente è deceduta poco dopo. Il secondo paziente, 20 anni, ha presentato crisi polimorfe a partire dalle prime 36 ore di vita, controllate con PLP (fino a 100 mg/kg/die) dal 28° giorno di vita, e recidivate con la sospensione. All'età di due anni, diagnosi di cirrosi epatica. Nonostante un miglioramento della funzionalità epatica dopo riduzione della posologia di PLP (50 mg/kg/giorno), a 15 anni è stata documentata un'evoluzione verso HCC, trattato con trapianto di fegato. Dopo l'intervento, è stato poi necessario proseguire la terapia con PLP (25 mg/kg/die). Test genetici hanno identificato mutazioni in eterozigosi nel gene PNPO in entrambi i pazienti.

A nostra conoscenza, in letteratura non sono descritti altri casi di HCC nel contesto di una cirrosi epatica in pazienti con deficit di PNPO in trattamento cronico con PLP. Considerato che al momento non ci sono alternative terapeutiche, consigliamo una stretta sorveglianza della funzionalità epatica.

Bibliografia

1. Wilson MP, Plecko B, Mills PB, Clayton PT. Disorders affecting vitamin B6 metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2019
2. Zhang L, Li X, Zhang J, Xu G. Prognostic Implication and Oncogenic Role of PNPO in Pan-Cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Jan 21; 9:763674.
3. Sudarsanam A, Singh H, Wilcken B, Stormon M, Arbuckle S, Schmitt B, Clayton P, Earl J, Webster R. Cirrhosis associated with pyridoxal 5'-phosphate treatment of pyridoxamine 5'-phosphate oxidase deficiency. *JIMD Rep.* 2014.

ENCEFALOPATIA EPILETTICA DA MUTAZIONE DEL GENE ATP1A3

C. Dittadi¹, G. Sigona¹, C. Spagnoli², S. Rizzi², D. Frattini², C. A. Cesaroni², A. Cavalli², C. Fusco²

¹ Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

² Struttura complessa di Neuropsichiatria Infantile, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

Il gene ATP1A3, (braccio lungo del cromosoma 19), codifica per l'isoforma α_3 del complesso eteromero $\alpha\beta\gamma$ alla base delle pompe Na⁺/K⁺-ATPasi. L'isoforma α_3 ha una distribuzione prevalente nei neuroni del SNC: mutazioni del gene ATP1A3 possono alterare l'eccitabilità neuronale esitando in manifestazioni neurologiche complesse.

Riportiamo i dati clinici, neurofisiologici, strumentali e genetici di un bimbo di 16 mesi giunto alla nostra attenzione a 3 per sospetto episodio critico (iperemia al volto, arresto respiratorio, ipotonia, deviazione laterale dello sguardo).

Il bimbo è stato sottoposto a 12 ricoveri ospedalieri per recidive critiche ed episodi parossistici non epilettici polimorfi. Dal punto di vista neurofisiologico gli EEG hanno documentato (dopo iniziale normalità) un lieve disturbo dell'elettrogenesi di fondo e a 6 mesi è stata registrata una breve crisi elettrica focale frontale sinistra in addormentamento. A 6 mesi, al WES, riscontro della variante patogenetica c.2116G>A nel gene ATP1A3 de novo. Molteplici farmaci anticrisi non hanno consentito di raggiungere un controllo completo. La polifarmacoterapia attuale (valproato, fenobarbital, fenitoina, clonazepam) sembra aver lievemente ridotto l'intensità e la frequenza sia delle crisi epilettiche che degli episodi parossistici non epilettici. Si sta valutando l'avvio di una dieta chetogena. TSPM: ritardo nelle acquisizioni (sedestazione a 10 mesi, DA non raggiunta, lallazione e interazione sociale presenti) e motricità spontanea non ben organizzata.

Il caso descritto illustra la complessità delle manifestazioni neurologiche nei portatori di varianti patogenetiche in ATP1A3 e le difficoltà nella gestione terapeutica degli episodi di natura epilettica e non.

Bibliografia

1. Hully M, Ropars J, Hubert L, Boddaert N, Rio M, Bernardelli M, Desguerre I, Cormier-Daire V, Munnich A, de Lonlay P, Reilly L, Besmond C, Bahi-Buisson N. Mosaicism in ATP1A3-related disorders: not just a theoretical risk. *Neurogenetics*. 2017 Jan;18(1):23-28. doi: 10.1007/s10048-016-0498-9. Epub 2016 Oct 10. PMID: 27726050.
2. Brashear A, Sweadner KJ, Cook JF, et al. ATP1A3-Related Neurologic Disorders. 2008 Feb 7 [Updated 2018 Feb 22]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
3. Platzer K, Krey I, Lemke JR. GRIN2D-Related Developmental and Epileptic Encephalopathy. 2022 Jul 28. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.

Perampanel nello stato di male refrattario pediatrico

A. Escher¹, S. Jasenka², S. Mazzone¹, L. Landolina¹, D.M. Cordelli¹, A. Russo¹

¹IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UO Neuropsichiatria dell'età pediatrica, Bologna

²Neurologia Pediatrica Ss NPI, Ospedale Infermi, Rimini

Lo stato epilettico è un'emergenza neurologica che richiede un rapido controllo delle crisi per prevenire conseguenze a lungo termine. Sulla base di studi sugli animali e sull'uomo, gli antagonisti dei recettori NMDA e AMPA hanno un impatto significativo nel terminare lo stato epilettico. Perampanel (PER), antagonista non competitivo del recettore AMPA, ha dimostrato efficacia e sicurezza nei pazienti adulti e pediatrici con stato epilettico e stato epilettico refrattario.

Abbiamo analizzato retrospettivamente l'outcome di 2 pazienti pediatrici (2 anni F, 6 anni M) con stato epilettico refrattario, a cui è stato somministrato PER orale dopo il fallimento delle prime linee di trattamento. Il PER è stato somministrato come quarto farmaco, con una dose di carico di 8 mg nel primo e 12 mg nel secondo, seguita da una dose di mantenimento di 8 mg/die in entrambi. Lo stato refrattario era generalizzato nel primo e focale nel secondo. In entrambi l'etiologia era strutturale. La risoluzione dello stato epilettico refrattario è stata osservata dopo circa 30 minuti dalla somministrazione del PER. A 48 ore dalla somministrazione del PER entrambi i pazienti erano liberi da crisi. Non sono stati osservati eventi avversi.

I nostri dati supportano il potenziale trattamento con PER dello stato epilettico refrattario pediatrico quando i farmaci anticrisi di prima e seconda linea hanno fallito. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi clinici per stabilire i tempi, il dosaggio e la titolazione appropriati che siano efficaci e sicuri per la cessazione dello stato epilettico in età pediatrica.

Bibliografia

1. Perez DQ, Espiritu AI, Jamora RDG. Perampanel in achieving status epilepticus cessation: A systematic review. *Epilepsy Behav.* 2022 Mar; 128:108583.
2. Wachiropathum P, Nabangchang C, Likasitthananon N, Suwanpakdee P. Efficacy of oral perampanel in status epilepticus and acute repetitive seizures in children at a tertiary care hospital in Thailand. *Epilepsy Behav.* 2021 May; 118:107964.
3. Lim SN, Wu T, Tseng WJ, Chiang HI, Cheng MY, Lin WR, Lin CN. Efficacy and safety of perampanel in refractory and super-refractory status epilepticus: cohort study of 81 patients and literature review. *J Neurol.* 2021 Oct;268(10):3744-3757

La valutazione Tele-Neuropsicologica (TeleNP) nelle epilessie pediatriche

C. Falamesca¹, T. Metitieri², C. Correale¹, SM. Bova³, V. Leonardi³, A. Biolcati Rinaldi⁴, MP. Zanaboni⁵, G. Guerrini², C. Barba², F. Vigevaro⁶, N. Specchio¹, S. Cappelletti¹

¹ UOC Neurologia dell'Epilessia e Disturbi del Movimento, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

² AOU Meyer IRCCS, Firenze

³ Unità di Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano

⁴ UOSD Psicologia, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova

⁵ Unità di Neurologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

⁶ Dipartimento di Neuroriabilitazione Pediatrica, IRCCS San Raffaele, Roma

La TeleNP (Tele-Neuropsicologia) è uno strumento prezioso ed innovativo per condurre ricerche ed ampliare i servizi per i pazienti pediatrici con disturbi neurologici. Una recente revisione (Walker et al., 2023) degli studi di TeleNP pediatrici mostra un alto grado di compatibilità con la valutazione diretta; tuttavia, pochi studi hanno incluso pazienti neurologici.

La Task Force ILAE sulla Telemedicina ha delineato le raccomandazioni per le buone pratiche nella gestione delle persone affette da epilessia, includendo il consulto, l'EEG remoto e la valutazione tele-neuropsicologica (Samia et al., 2023). Questo studio pilota del gruppo LICE di Neuropsicologia ha l'obiettivo di confrontare le valutazioni in presenza ed in TeleNP nei bambini con epilessia.

Abbiamo condotto uno studio osservazionale multicentrico in cinque ospedali pediatrici italiani. I bambini con epilessia sono stati sottoposti ad una valutazione neuropsicologica in presenza ed a distanza.

Sono stati utilizzati test standardizzati per valutare il livello intellettivo, la memoria verbale, le funzioni esecutive e la lettura. I nostri risultati preliminari mostrano accordo tra la valutazione di persona e quella tramite TeleNP nei bambini con epilessia. Un livello più alto di concordanza è stato osservato per la memoria a breve termine, le funzioni esecutive ed i compiti di lettura. Discutiamo i nostri risultati come contributo all'implementazione della TeleNP nella pratica clinica.

Seguendo alcune raccomandazioni, la TeleNP può consentire un monitoraggio tempestivo delle prestazioni cognitive e di apprendimento nei bambini che presentano una condizione neurologica come l'epilessia e che ricevono cure multidisciplinari in centri di terzo livello.

Bibliografia

1. Walker, E. J., Kirkham, F. J., Stotesbury, H., Dimitriou, D., & Hood, A. M. (2023). Tele-neuropsychological Assessment of Children and Young People: A Systematic Review. *Journal of Pediatric Neuropsychology*, 1-14
2. Samia, P., Sahu, J. K., Ali, A., Caraballo, R. H., Chan, J., Coan, A. C., ... & Cross, J. H. (2023). Telemedicine for individuals with epilepsy: recommendations from the international league against epilepsy telemedicine task force. *Seizure-European Journal of Epilepsy*, 106, 85-91.

Fenotipo elettro-clinico STAG1 correlato: revisione della letteratura e descrizione di un caso clinico con ESES

E. Fiorino, F. Rodofile, V. Pegoraro, P. Cogo, C. Boniver, I. Poskurica

Clinica pediatrica, dipartimento di Medicina. Università di Udine

Si descrive un nuovo caso di encefalopatia epilettica associata a mutazione genetica in eterozigosi de novo del gene STAG1. Revisione della letteratura e analisi di un caso clinico seguito presso il nostro centro.

Presentiamo la storia clinica di un ragazzo di 16 anni, con mutazione in eterozigosi del gene STAG 1 (nuova variante c.1423 del p.), giunto alla nostra attenzione all'età di 11 anni, per dismorfismi facciali, disabilità intellettiva (QIT 77) e quadro di Encefalopatia correlata a Stato Epilettico nel Sonno (ESES), farmacoresistente, in terapia con Lamotrigina. La frequenza delle crisi e le anomalie EEG attualmente appaiono in riduzione. Si segnala concomitante raggiungimento di uno sviluppo puberale completo.

Il gene STAG1 è uno dei geni coinvolti nella pathway della coesina, complesso proteico della famiglia delle SMC (Structural Maintenance of Chromosomes). Nella sua variante mutata ha una presentazione clinica variabile che comprende nella maggioranza dei casi disabilità intellettiva e dismorfismi, mentre con minor frequenza epilessia e crisi febbrili ricorrenti. Il nostro paziente, primo caso riportato con ESES, espande il fenotipo dei disordini del neurosviluppo STAG 1 correlati.

Bibliografia

1. *Lehalle D, Mosca-Boidron A, Begtrup A, et al* STAG1 mutations cause a novel cohesinopathy characterised by unspecific syndromic intellectual disability, *Journal of Medical Genetics* 2017;54:479-488.

Efficacia dello Stiripentolo in add on in un caso di encefalopatia epilettica e di sviluppo (DEE) da mutazione de novo SLC6A1 farmacoresistente

M.F. Frisone, E. Parisi, V.B. Merlini, M. Pecoraro, I. Caporuscio, E. Parente

Struttura Complessa Neurologia Pediatrica e Centro Regionale Epilettologia Infantile, Ospedale Fatebenefratelli, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

Le mutazioni del gene SLC6A1 sono responsabili di uno spettro di disturbi neurologici che include epilessia ad esordio infantile con crisi di assenza e crisi mioclono-atoniche con associata disabilità intellettiva di vario grado. I dati della letteratura suggeriscono una buona risposta al VPA, in monoterapia o in associazione, e la dieta chetogenica nei non responders.

Descriviamo un paziente di 5 anni con variante patogenetica eterozigote de novo del gene SLC6A1 (c.1070C>T) e quadro fenotipico di DEE, con crisi a tipo assenza e mioclono-atoniche dai 2 anni e 6/12 di età, refrattaria ai comuni AEDs. Registrati episodi elettroclinici in veglia caratterizzati da “assenze” con caduta del capo e del tronco correlate a bouffées irregolari di PO e PPO a 3-4 Hz di elevata ampiezza di circa 10 secondi, favorite dall’iperpnea. Sospesa LMT e adeguati VPA ed ETS, seguiva parziale controllo clinico e persistenza, in sonno, di anomalie epilettiformi sia focali (BECTS-like) che diffuse.

Dopo breve silenzio clinico con VPA-ETS-CLB, comparsa di automatismi oro-buccali all’addormentamento e di episodi critici tipo “staring” in veglia con peggioramento EEG.

Si associava TPM, con solo iniziale beneficio, sospeso dopo 4 mesi per inappetenza, calo ponderale, disturbi del sonno e peggioramento del quadro elettroclinico (stato epilettico non convulsivo).

L’introduzione dello stiripentolo (fino a 38 mg/Kg/die), associato a VPA (a 35 mg/Kg/die), ETS (a 25 mg/Kg/die) e CLB (a 0,5 mg/Kg/die), ha determinato la completa risoluzione delle crisi da 2 mesi, con normalizzazione del quadro EEG e significativo miglioramento sul versante cognitivo-comportamentale e del linguaggio.

Bibliografia

1. KM Johannesen et al. Defining the phenotypic spectrum of SLC6A1 mutation. *Epilepsia*, 2018;59:389-402.
2. A Gil-Nagel et al. Efficacy and tolerability of add-on stiripentol in real-world clinical practice: An observation study in Dravet syndrome and non-Dravet developmental and epileptic encephalopathies. *Epilepsia Open*. 2023; 00:1-12.
3. S Thang et al. Phenotypic and genetic spectrum of epilepsy with myoclonic atonic seizures. *Epilepsia*, 2020;61:995-1007.

Riscontro di CLOCC alla RM e anomalie occipitali all'EEG in paziente con crisi prolungata in iperpiressia

C. Gaspari, G. Manfrè, N. Vaccaro, M. Capizzi, R. Pitino, D. Buffa, G. Santangelo

Scuola di Specializzazione di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Palermo

La sindrome da lesione splenica reversibile (RESLES) è una sindrome clinico-radiologica identificata da lesioni transitorie localizzate nello splenio del corpo calloso (SCC) alla Risonanza Magnetica (RM), associata a manifestazioni cliniche neurologiche tra cui disturbi di coscienza e sintomi prodromici quali febbre, cefalea e convulsioni. Parallelamente, la sindrome da epilessia febbrile correlata alle infezioni (FIRES) è un sottotipo di stato epilettico refrattario (SE) di nuova insorgenza, generalmente preceduto da un'infezione febbrile. A fronte di una clinica a decorso uniforme, la RM mostra quadri variabili e spesso progressivi. Si riporta il caso clinico di una paziente sana che manifestava un primo episodio critico insorto in iperpiressia, caratterizzato da perdita di coscienza, ipertono generalizzato, cianosi periorale e scialorrea, seguito da uno stato postcritico soporoso, non responsivo a stimoli verbali e dolorosi.

Sono stati eseguiti TC encefalo, RM encefalo in condizioni di base e dopo somministrazione ev di mdc paramagnetico (Gadovist) con immagini T1 e T2 pesate ed elettroencefalogramma (EEG). Sono state analizzate le manifestazioni cliniche, i risultati degli esami di laboratorio, i trattamenti e gli esiti. Limiti: mancanza di EEG critico e intercritico. All'EEG postcritico si riscontrava la presenza di un'attività parossistica in sede parieto-occipitale destra compatibile con una forma di epilessia occipitale benigna e una lesione citotossica del corpo calloso (CLOCC) alla RM. È dunque possibile definire una correlazione tra una clinica critica e postcritica severa suggestiva di un quadro di FIRES, con la presenza di attività parossistica in sede parieto-occipitale destra e riscontro di CLOCC alla RM?

1. Bibliografia

(Xu, Z., Zhou, Z., Jang, W. et al. *Sindrome da lesione splenica reversibile con disturbi mentali come unica manifestazione. BMC Neurol* 21, 356 (2021).
(Moreno-Brauer D, Häusler M, Kluger G, Hensler J, van Baalen A. *Spectrum, Evolution, and Clinical Relationship of Magnetic Resonance Imaging in 31 Children with Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome. Neuropediatrics*. 2024 Feb;55(1):9-15. doi: 10.1055/s-0043-1774318. Epub 2023 Oct 5. PMID: 37798920; PMCID: PMC10786680.)

Stato epilettico refrattario durante l'infezione da Sars-Cov 2

Y. Gazzitano¹, V. Manco¹, N. Vaccaro¹, M. Quartana¹, L. Patti, D. Buffa², G. Santangelo², S. Giordano³

¹ Department of Sciences for Health Promotion and Mother and Child Care "G.D'Alessandro"
University of Palermo

² UOC NPI Arnas Civico DI Cristina Palermo

³ UOC Malattie Infettive Arnas Civico DI Cristina Palermo

Si espone il caso di una bambina di 6 anni con stato epilettico in corso di infezione da Sars-Cov 2.

La piccola, con delezione del cromosoma 16 ed epilessia, ricoverata in Malattie Infettive, presentava crisi subentranti per cui si intraprendeva terapia benzodiazepinica continua ed incremento della terapia anticrisi praticata. Venivano effettuati EEG e TC encefalo, il primo mostrava un rallentamento diffuso dell'attività elettrica cerebrale, la seconda escludeva lesioni, si cominciava, quindi, terapia corticosteroidica ed antivirale. Per il perpetuarsi delle crisi e la comparsa di uno stato soporoso si trasferiva in rianimazione, dove venivano praticati IOT, sedazione profonda e rachicentesi. Ottenuto il controllo delle crisi, si sospendeva sedazione e si trasferiva in neuropsichiatria dove si assisteva a progressivo miglioramento clinico ed EEGgrafico.

È importante valutare l'efficacia dei diversi approcci nel trattamento di uno stato epilettico durante l'infezione da Sars-Cov2, in paziente portatrice di delezione cromosomica e con storia di epilessia.

Valutazione neuropsichiatrica; Procedure invasive: IOT, Rachicentesi; esami strumentali: TC encefalo, EEG; Farmaci: Midazolam, Levetiracetam, Ig al massimo dosaggio, e fenobarbital.

Nonostante la gravità del caso la bambina ha mostrato un progressivo miglioramento clinico-strumentale fino a dimissione. Il caso evidenzia l'importanza di un trattamento intensivo e personalizzato per lo stato epilettico in corso di infezione da Sars-Cov-2, specialmente in pazienti con condizioni genetiche predisponenti (delezione del cromosoma 16). Il monitoraggio costante dell'attività cerebrale e l'aggiustamento tempestivo della terapia sono cruciali per la guarigione dei pazienti.

Bibliografia

1. Prasad AN. Status epilepticus in the pediatric ICU: state of the art. *Can J Neurol Sci.* 2009 Aug;36 Suppl 2: S92-8. PMID: 19760914.

Crisi riflesse: analisi retrospettiva di una casistica di 102 casi

A.L. Ghobert^{1,2}, D. Chiarello³, E. Fiorini^{1,2}, E. Fontana^{1,2}, F. Darra^{1,2}, V. Pelliccia³, L. Tassi³, G. Cantalupo^{1,2}

¹ UOC di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Verona – AOUI, Verona (full member of EpiCARE)

² Centro Ricerca per le Epilessie in età Pediatrica (CREP), Verona

³ Centro Chirurgia Epilessia “Claudio Munari” – ASST Niguarda Milano

Le crisi riflesse sono crisi epilettiche in cui è possibile dimostrare, in maniera oggettiva e costante, la presenza di uno specifico stimolo afferente o attività del paziente in grado di evocarla.^{1,2}

Gli stimoli possono essere i più disparati ed essere seguiti da crisi focali o generalizzate.³

Sono crisi rare o rarissime per le quali non esiste una classificazione condivisa e puntuale.

Abbiamo arruolato 102 soggetti con anamnesi positiva per crisi riflesse, per indagare quali fossero le caratteristiche anatomo-elettro-cliniche, l'eziologia, la relazione esistente tra crisi riflesse e spontanee e le possibilità terapeutiche.

Dei pazienti arruolati 26 (25,7%) hanno presentato delle complicazioni nel periodo perinatale, 57 (58,2%) avevano un EON positivo, 21 (20,8%) avevano presentato crisi sintomatiche acute.

Gli stimoli erano, in ordine decrescente di frequenza: soprassalto in 70 (68,6%), pasto in 16 (15,7%), stimolo tattile in 6 (5,9%), contatto con l'acqua in 3 (2,9%), ascolto di brani musicali in 3 (2,9%), cambio di posizione in 2 soggetti (1,9%), spazzolamento dei denti in 1 (0,9%) e minzione in 1 (0,9%).

L'età di esordio delle crisi riflesse è risultata maggiore rispetto quella delle crisi spontanee, con età progressivamente maggiore per stimoli più complessi.

In 63 soggetti (61,7%) l'epilessia era su base strutturale, in 9 (8,8%) su base genetica e in 27 (26,5%) sconosciuta. La registrazione video-EEG risulta importante per l'identificazione precisa dello stimolo scatenante sia per poterlo evitare sia per dimostrare, nei pazienti con crisi focali, la sovrapposizione delle aree cerebrali coinvolte nelle crisi riflesse e in quelle spontanee per poter intraprendere un percorso pre-chirurgico.

Bibliografia

1. Engel et al. ILAE Commission Report A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. 2001
2. Blume et al. ILAE Commission Report Glossary of Descriptive Terminology for Ictal Semiology: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. 2002
3. Italiano, D. et al. Generalized versus partial reflex seizures: A review. *Seizure* 23, 512–520 (2014)

Sindrome di Kleefstra e sindrome di Panayiotopoulos: presentazione di un caso clinico

A. Giliberti, S. Giustiniano, R. Nardello

Università degli Studi di Palermo, Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria infantile

Verrà presentato il caso di un bambino affetto da sindrome di Kleefstra e malattia di Panayiotopoulos. Paziente con genitori non consanguinei e familiarità per disturbi del neurosviluppo (ritardo del linguaggio nella sorella), nato da gravidanza a termine. Alla nascita, evidenza di facies dismorfica, con fronte sfuggente e padiglioni a basso impianto. Presenza di ipotonia prevalentemente assiale ed agli arti inferiori, con associato ritardo nell'acquisizione delle tappe dello sviluppo psicomotorio. Presenti inoltre disturbi della coordinazione e ritardo nello sviluppo del linguaggio. Posta diagnosi genetica di malattia di Kleefstra, una malattia di microdelezione del locus 9q 34.3. A partire dall'età di 6 anni, comparsa di crisi epilettiche caratterizzate da deviazione dei globi oculari, vomito ed alterazioni della coscienza, per le quali veniva posta la diagnosi di sindrome di Panayiotopoulos, una forma di epilessia con coinvolgimento prevalente del lobo occipitale.

Una nuova analisi degli studi clinici STICLO e dei dati in aperto confermano l'efficacia altamente significativa dello stiripentolo nella riduzione delle crisi della sindrome di Dravet e l'impatto positivo sulla qualità di vita dei pazienti

R. Guerrini¹, B. Serraz², L. Chancharme³, C. Chiron⁴

¹ Pediatric Neurology, Neurogenetics and Neurobiology Unit and Laboratories, Neuroscience Department, A. Meyer Children's Hospital, University of Florence, Florence

² Biocodex, Orphan Disease Division (HQ), Gentilly

³ Biocodex, R&D department, Compiègne

⁴ APHP, Necker-Enfants Malades Hospital, Pediatric Neurology and Reference Center for Rare Epilepsies, Paris

Lo stiripentolo è stato il primo farmaco approvato per la sindrome di Dravet. Abbiamo eseguito un'analisi post-hoc degli studi randomizzati e controllati (STICLO-Francia e STICLO-Italia) e dei loro periodi di estensione in aperto (OLE). Dopo un periodo in cieco di due mesi (2m-cieco), i pazienti potevano proseguire con stiripentolo (50mg/kg/d, OLE-STP) o passare al placebo (OLE-PBO) per un mese. I dati di entrambi gli studi sono stati analizzati cumulativamente. Tasso di risposta: $\geq 75\%$ di riduzione della frequenza delle crisi. Qualità della vita (QoL): periodo più lungo senza crisi (CSFd). Una differenza significativa e permanente nella frequenza delle crisi è stata dimostrata dal 4° giorno tra i gruppi ($p=0,020$). A 2 m in cieco, il tasso di responder $\geq 75\%$ è stato del 71,9% vs 6,9% ($p<0,001$, STP vs PBO), ma non è stata osservata alcuna differenza dopo l'OLE 74,1% vs 87,5% ($p=0,4$, OL-STP vs OL-PBO). Risultati simili sono stati osservati per la libertà dalle crisi: 37,5% vs 0%, ($p<0,001$, STP vs PBO) a 2 m in cieco e 37,0% vs 25,0% ($p=0,4$, OLE-STP vs OLE-PBO) con OLE. La CSFd mediana era significativamente più alta ($p<0,001$) per STP (32,5 giorni) rispetto a PBO (8,0 giorni) a 2 m in cieco. L'efficacia elevata e prolungata dello stiripentolo nel ridurre la GTCS è stata ottenuta rapidamente. L'efficacia sui giorni liberi da favorisce un miglioramento della QoL dei pazienti Dravet e dei loro caregiver. Finanziato da Biocodex.

Efficacia e tollerabilità della terapia endovenosa con metilprednisolone a pulsè nelle encefalopatie epilettiche in età pediatrica: considerazioni su timing e networks

L. Landolina^{1,2}, S. Mazzone¹, R. Colucci^{1,2}, F. Baccari³, A. Fetta^{1,2}, A. Boni¹, D. M. Cordelli^{1,2}, A. Russo¹

¹ IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Neuropsichiatria dell'età pediatrica, Bologna

² Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna

³ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOS Epidemiologia e Biostatistica, Bologna

Le encefalopatie epilettiche (EE) si caratterizzano per crisi epilettiche farmacoresistenti, esordio precoce, prognosi sfavorevole. Descriviamo una coorte di pazienti pediatrici con EE sottoposti a metilprednisolone endovenoso (IVMP) a pulsè, per valutarne efficacia, tollerabilità, e identificare variabili e time-point predittivi di efficacia. Questo studio retrospettivo include pazienti di età ≤ 18 anni all'inizio del trattamento con IVMP a pulsè (20 mg/kg/die per 3 giorni/mese, per 9 mesi) e follow-up di 6 mesi. L'efficacia è definita come riduzione delle crisi epilettiche $>50\%$ (tasso di risposta: RR). Il mese in cui $>50\%$ della popolazione raggiunge il RR è considerato il tempo minimo per valutare l'efficacia. Diverse variabili sono state analizzate per identificarne la predittività. Outcome secondari: miglioramento di qualità della vita (QoL), EEG e sviluppo posturo-motorio. Nei 21 pazienti inclusi, il RR è stato 85,7% a 6 e 9 mesi di trattamento e 80,9% a 6 mesi dal termine. L'eziologia genetica e l'encefalopatia correlata allo stato epilettico durante il sonno NREM (ESES) sono risultate predittive di efficacia ($p=0.0475$). Il IV mese di terapia è risultato il time-point minimo per stabilire l'efficacia del trattamento. Tutti i pazienti hanno evidenziato miglioramenti di QoL, tracciato EEG e sviluppo posturo-motorio. Non sono stati osservati eventi avversi rilevanti.

Questo studio conferma efficacia e tollerabilità del trattamento IVMP a pulsè nei pazienti pediatrici con EE, soprattutto con eziologia genetica ed ESES. Il IV mese di terapia è risultato il time-point minimo per stabilirne l'efficacia. Anche QoL, EEG e sviluppo posturo-motorio hanno mostrato un miglioramento.

Bibliografia

1. Pera MC, Randazzo G, Masnada S, Dontin SD, De Giorgis V, Balottin U, et al. Intravenous methylprednisolone pulse therapy for children with epileptic encephalopathy. *Funct. Neurol.* 2015, 30, 173-9.
2. Chatterjee A, Mundlamuri RC, Kenchaiah R, Asranna A, Nagappa M, Bindu PS, et al. Role of pulse methylprednisolone in epileptic encephalopathy: A retrospective observational analysis. *Epilepsy Res.* 2021, 173, 10661.
3. Rangarajan A, Mundlamuri RC, Kenchaiah R, Prathyusha PV, Viswanathan LG, Asranna A, Chatterjee A, Nagappa M, Seshagiri DV, Kulanthaivelu K, Bharath RD, Jitender S, Thennarasu K, Sinha S. Efficacy of pulse intravenous methylprednisolone in epileptic encephalopathy: a randomised controlled trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2022, 93, 1299-1305.

Mutazione a mosaico di PCDH19: descrizione elettroclinica e neuropsicologica di un caso

S. Lelli¹⁻², S. Mazzone¹, A. Russo¹, T. Messina¹, V. Marchiani¹, V. Gentile¹, F. Toni³, G. Parmeggiani⁴, D.M. Cordelli¹⁻², A. Boni¹

¹ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Neuropsichiatria dell'Età Pediatrica, Bologna

² Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

³ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC di Neuroradiologia, Bologna

⁴ AUSL della Romagna, Unità di Genetica Medica, Cesena

Il gene PCDH19 (Xq22.1) codifica per la protocaderina-19, coinvolta nella formazione dei circuiti neuronali ed altamente espressa nelle strutture limbiche. Mutazioni di PCDH19 sono responsabili della PCDH19 Clustering Epilepsy (PCDH19-CE), caratterizzata da cluster di crisi focali con sintomi affettivi, disabilità intellettiva di grado variabile e sintomi neuropsichiatrici. La PCDH19-CE presenta un'ereditarietà X-linked peculiare, interessando femmine eterozigoti e maschi a mosaico, per un probabile meccanismo di interferenza cellulare. Descriviamo il caso di un bambino di 8 anni con mutazione a mosaico di PCDH19. L'obiettivo è ampliare le conoscenze sui maschi con mosaicismo, con focus sull'evoluzione temporale elettroclinica e neuropsicologica.

Abbiamo valutato le caratteristiche cliniche, elettroencefalografiche, neuroradiologiche e la risposta ai farmaci durante un follow-up di 7 anni. L'analisi genetica è stata condotta mediante Next Generation Sequencing. L'esordio critico è avvenuto a 3 mesi di vita con grappoli di crisi affettive e correlato EEG focale, suggerendo un coinvolgimento dei network temporolimbici. L'imaging cerebrale non avanzato è risultato negativo. L'indagine genetica ha individuato una variante patogenetica a mosaico in PCDH19 (c.698A>G; p.Asp233Gly). Durante il follow-up neuropsicologico è emerso un funzionamento rientrante nel disturbo di spettro autistico in un quadro di ritardo dello sviluppo psicomotorio. Sono comparsi inoltre tic motori. Attualmente è in politerapia farmacologica anticrisi con levetiracetam, valproato, clobazam. La terapia rescue con betametassone per os ha mostrato parziale efficacia nel ridurre durata ed intensità dei cluster.

La descrizione del caso espande le conoscenze sulla PCDH19-CE in maschi a mosaico, ponendo il focus su caratteristiche fenotipiche, approccio terapeutico e possibili meccanismi patogenetici.

Bibliografia

1. Samanta D. PCDH19-Related Epilepsy Syndrome: A Comprehensive Clinical Review. *Pediatr Neurol.* 2020 Apr; 105:3-9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.009. Epub 2019 Nov 30. PMID: 32057594.
2. Marini C, Darra F, Specchio N, Mei D, Terracciano A, Parmeggiani L, et al. Focal seizures with affective symptoms are a major feature of PCDH19 gene-related epilepsy. *Epilepsia.* 2012 Dec;53(12):2111-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03649.x. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22946748.
3. Higurashi N, Takahashi Y, Kashimada A, Sugawara Y, Sakuma H, Tomonoh Y, et al. Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy. *Seizure.* 2015 Apr; 27:1-5. doi: 10.1016/j.seizure.2015.02.006. Epub 2015 Feb 16. PMID: 25891919.

Microbiota ed epilessie: casualità o causalità?

S. Lo Cascio¹, R. Ruta², F. Vitrano², B. Laganà², B. Rizzo², T.C.M. Topini³, F. Marchese²

¹ Neuropsichiatria Infantile, Pro.M.I.S.E. "G D'Alessandro, Università degli studi di Palermo

² ASP (Azienda Sanitaria Provinciale), Palermo

³ Consulente scientifico, Parma

La ricerca scientifica sta evidenziando il ruolo del microbiota intestinale in diverse patologie del sistema nervoso. Una sua alterazione potrebbe contribuire allo sviluppo/progressione di tali patologie.

Bambina di 3 anni, unicogenita di genitori non consanguinei. Anamnesi familiare e fisiologica non contributive. A 6 mesi, dopo vaccino per Rotavirus, comparsa di episodio di diarrea. Dopo una settimana esordio di crisi tipo spasmi in flessione ed evoluzione verso encefalopatia epilettica farmacoresistente con crisi focali di durata prolungata (1 episodio ogni 3 giorni). Severo ritardo globale dello sviluppo, deambulazione autonoma acquisita ai 2 anni e mezzo, disfagica. RM non significativa. Cariotipo, CGH array negativi. Risccontro di mutazione in eterozigosi a carico dei KCNQ2, identificata come non patogenetica. EEG con rallentamento dell'attività di fondo e anomalie epilettiformi focali in sede temporale sinistra, scarsa organizzazione dei grafoelementi in sonno. Interventi terapeutici inefficaci in politerapia (7 diversi ASM). Si notava riduzione della frequenza nelle crisi con somministrazione di antibiotici per altre condizioni non correlate ad epilessia, come già riportato in letteratura.

Ai 3 anni si avvia, in add-on alla terapia farmacologica, un alimento ai fini medici speciali (AMFS) a base di alfa-lattoalbumina, inulina, FOS e sodio butirato. Si assiste ad un progressivo miglioramento elettroclinico con drammatica riduzione degli episodi critici e progressione dello sviluppo psicomotorio. Follow-up attuale di xx mesi. La modulazione del microbiota attraverso interventi nutrizionali specifici può rappresentare un valido strumento terapeutico non farmacologico per la gestione di casi complessi di epilessia.

Bibliografia

1. Socała K, Doboszevska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, Poleszak E, Fichna J, Wlaź P. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res.* 2021 Oct; 172:105840. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105840. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34450312.
2. Braakman HMH, van Ingen J. Can epilepsy be treated by antibiotics? *J Neurol.* 2018 Aug;265(8):1934-1936. doi: 10.1007/s00415-018-8943-3. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29931545. Riferimenti
3. Chen S, Jiao Y, Han C, Li Y, Zou W, Liu J. Drug-Resistant Epilepsy and Gut-Brain Axis: an Overview of a New Strategy for Treatment. *Mol Neurobiol.* 2023 Dec 12. doi: 10.1007/s12035-023-03757-2. Epub ahead of print. PMID: 38087164.
De Caro C, Leo A, Nesci V, Ghelardini C, di Cesare Mannelli L, Striano P, Avagliano C, Calignano A, Mainardi P, Constanti A, Citraro R, De Sarro G, Russo E. Intestinal inflammation increases convulsant activity and reduces antiepileptic drug efficacy in a mouse model of epilepsy. *Sci Rep.* 2019 Sep 27;9(1):13983. doi: 10.1038/s41598-019-50542-0. PMID: 31562378; PMCID: PMC6764994.

Quando piove sul bagnato

G. Magli, I. Onida, A. Nieddu, L. Ponziani, L. Pacifico, M. Fadda, G. Luzzu, S. Sotgiu, S. Casellato

Struttura Semplice per la Diagnosi e la Cura dell'Epilessia dell'età evolutiva, UOC Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Tutela Salute Donna e Bambino, AOU di Sassari

Le epilessie si distinguono in focali/generalizzate e, in base all'eziologia, in strutturali/genetiche/altre. Tuttavia, raramente, si può riscontrare la co-presenza di forme diverse nello stesso paziente.

Abbiamo selezionato, tra i pazienti con Epilessia focale strutturale afferenti al nostro Centro, quelli che hanno presentato anche crisi e/o solo tratto elettrico da epilessia genetica. D.M., 7 anni, epilessia focale da esiti ischemici dell'arteria cerebrale media destra, sottoposta a emisferotomia a 4 anni; a 6 anni comparsa di focus in emisfero sinistro, da Epilessia focale con punte centro-temporali. S.N., 12 anni, epilessia focale temporale da sclerosi ippocampale destra, sottoposto a lobectomia temporale anteromesiale a 11 anni; all'esordio presentava tratto elettrico da Epilessia generalizzata idiopatica. S.G., 4 anni, epilessia focale associata a displasia corticale frontale destra, sottoposto a cortectomia-lesionectomia a 3 anni; a 4 anni comparsa di tratto elettrico da Epilessia generalizzata idiopatica.

Nella nostra casistica di pazienti con Epilessia focale strutturale, 3 hanno presentato, nel corso della storia della malattia, tratto elettrico di epilessia genetica/idiopatica età-correlata. Nessun soggetto, ad oggi, ha sviluppato crisi compatibili con il tratto, ma un follow-up mirato è stato impostato, informando correttamente il paziente e i care-giver sui potenziali rischi che esso comporta.

La co-presenza nello stesso soggetto di forme diverse di epilessia può rappresentare un trabocchetto, oltre che per la gestione diagnostico-terapeutica, soprattutto per la comunicazione ai pazienti/caregiver, che già affrontano o hanno affrontato un percorso impegnativo. Il corretto inquadramento della comorbidità e la formulazione della prognosi sono utili al follow-up personalizzato e all'eventuale terapia.

Bibliografia

1. Jeha LE, Morris HH, Burgess RC. Coexistence of focal and idiopathic generalized epilepsy in the same patient population. *Seizure*. 2006 Jan;15(1):28-34. doi: 10.1016/j.seizure.2005.10.004. Epub 2005 Dec 13. PMID: 16352448.
2. Nicolson A, Chadwick DW, Smith DF. The coexistence of idiopathic generalized epilepsy and partial epilepsy. *Epilepsia*. 2004 Jun;45(6):682-5. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.45003.x. PMID: 15144435.

Efficacia del Cenobamato in un paziente con microdelezione 15q13.2q13.3: primo caso pediatrico in Campania e revisione della letteratura

R. Matrullo, A. Giordano, L. Buttarelli¹, A. Tessitore

I Clinica Neurologica, Dipartimento Assistenziale di Medicina Interna e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

La delezione del cromosoma 15q13.3 rientra nelle mutazioni genetiche ricorrenti da numero di copie, mediata dalla ricombinazione omologa non allelica fra duplicazioni segmentali del cromosoma 15. Le manifestazioni neurologiche comprendono epilessia, disabilità intellettiva, autismo e schizofrenia.

C.C., tredicenne, giunge alla nostra osservazione per epilessia farmaco-resistente esordita a 10 anni con episodi di arresto psicomotorio, oculo-cefaloverisione sinistra e risoluzione del tono agli arti inferiori, cagionanti traumatismi. All'anamnesi emergevano parto distocico, disabilità intellettiva e disturbi comportamentali. La RM mostrava corpo calloso assottigliato ed alterazioni gliomalaciche parieto-occipitali (da pregressa ischemia perinatale). Precedenti terapie farmacologiche (Oxcarbazepina, Valproato, Diazepam, Clobazam) non avevano ridotto la frequenza delle crisi (pluriquotidiana). L'analisi genica (CGH Array) mostrava microdelezione 15q13.2q13.3. Sulla scorta dei dati disponibili in letteratura nella popolazione pediatrica, si introduceva in terapia cenobamato (fino a 200 mg/die). A 6 mesi si registrava scomparsa delle crisi a semeiologia motoria e sostanziale miglioramento degli aspetti cognitivi. Il ritardo mentale non permetteva una chiara valutazione degli episodi non motori. Recentemente è stata descritta una sindrome associata alla specifica microdelezione 15q13.2q13.3(3), caratterizzata da dismorfismi, deficit intellettivo, epilessia con crisi epilettiche miocloniche, tonico-cloniche o assenze solitamente farmaco-responsive, verosimilmente ascrivibili alla delezione del gene *CHRNA7*: quest'ultimo codifica per la subunità $\alpha 7$ del recettore nicotinico neuronale, coinvolto nella trasmissione eccitatoria. Nel nostro caso gli esiti di encefalopatia perinatale sono potenzialmente co-responsabili della farmaco-resistenza. Il cenobamato non ha indicazione nella popolazione pediatrica, ma in linea con la letteratura, questo caso, in linea con la letteratura, ne supporta l'efficacia anche nella popolazione pediatrica (in specifiche condizioni cliniche).

Bibliografia

1. *Clinical and Genetic Heterogeneity of the 15q13.3 Microdeletion Syndrome*, Hassfurth et al., *Mol Syndromol*, 2015
2. *Real-World Experience Treating Pediatric Epilepsy Patients with Cenobamate*, Makridis et al., *Frontiers in Neurology*, 2022
3. *A recurrent 15q13.3 microdeletion syndrome associated with mental retardation and seizures*, Sharp et al., *Nat Genet.*, 2008

Lo studio neuropsicologico suggerisce il coinvolgimento del visual dorsal stream nella Sunflower Syndrome

S. Mazzone¹, V. Belcastro², P. Striano^{3,4}, A. Utili¹, D.M. Cordelli¹, A. Russo¹

¹ IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UO Neuropsichiatria dell'età pediatrica, Bologna

² Ospedale Maggiore di Lodi, ASST Lodi

³ UO Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, IRCCS G. Gaslini, Genova

⁴ Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI), Università di Genova

La sindrome Sunflower (SFS) è una rara epilessia generalizzata, fotosensibile con esordio in età pediatrica, tipicamente autoindotta da movimenti stereotipati delle mani in risposta alla luce solare¹. Non esistono in letteratura studi che approfondiscano il profilo di funzionamento neuropsicologico di questa sindrome, sebbene talvolta sia riportata la presenza di disabilità intellettiva. Riportiamo lo studio neuropsicologico di 2 pazienti di nuova diagnosi. Abbiamo somministrato un pannello neuropsicologico a 2 pazienti (7 e 13 anni), entrambi drug-naïve. In entrambi, la SFS era esordita a 7 anni. Tramite la valutazione neuropsicologica è stato indagato il Quoziente Intellettivo Totale (QIT) (scala WISC-IV), le abilità visuo-motorie (test VMI), le funzioni esecutive, attentive, linguistiche e di memoria (batteria Nepsy-II).

In entrambi i casi, nonostante il timing di valutazione differente, in un quadro di QIT in media, emerge un deficit per l'indice di velocità di elaborazione, mostrando lentezza esecutiva durante l'elaborazione di stimoli visivi e motori. Emergono inoltre difficoltà nelle prove di inibizione di stimoli interferenti e abilità strategiche. Appare non compromessa la memoria di lavoro, le abilità visuo-motorie, linguistiche e di memoria verbale e visuo-spaziale. La SFS coinvolge l'area prefrontale ventro-laterale (inibizione) con risparmio dell'area prefrontale dorso-laterale (memoria di lavoro). Considerando la presenza di fotosensibilità, che suggerisce il coinvolgimento del visual dorsal stream, è possibile che il network coinvolto nella SFS sia esteso dall'area visiva primaria all'area prefrontale ventro-laterale verosimilmente seguendo il decorso del Ventral Attentional Network (VAN)^{2,3}. Studi di neuroimaging funzionale potrebbero fare luce su questa intrigante ipotesi.

Bibliografia

1. Belcastro V, Casellato S, Striano P, Capovilla G, Savasta S, Foadelli T, Sofia V, Giuliano L, Riva A, Elia M, Cesaroni E, Bonaventura CD, Giallonardo T, Striano S, Gambardella A, Ferlazzo E, Verrotti A. Epilepsy in "Sunflower syndrome": electroclinical features, therapeutic response, and long-term follow-up. *Seizure*. 2021 Dec; 93:8-12.
2. Corbetta M, Patel G, Shulman GL. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*. 2008 May 8;58(3):306-24.
3. Shulman GL, Astafiev SV, Franke D, Pope DL, Snyder AZ, McAvoy MP, et al. (2009). Interaction of stimulus-driven reorienting and expectation in ventral and dorsal frontoparietal and basal ganglia-cortical networks. *Journal of Neuroscience*, 29:4392-407.

Profili clinici ed epilettologici delle sinaptopatie in età evolutiva: presentazione di 69 casi pediatrici

A. Morandi¹, P. Accorsi¹, P. Martelli¹, E. Fazzi^{1,2}, J. Galli^{1,2}, G. Milito¹, L. Giordano¹

¹ Unità di Neuropsichiatria Infanzia e Adolescenza, ASST Spedali Civili – Brescia

² Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia

Il termine “sinaptopatia” indica una classe di patologie causate da mutazioni di geni codificanti proteine sinaptiche, essenziali per lo sviluppo del sistema nervoso¹. Sono annoverate tra le principali cause di encefalopatie epilettiche e dello sviluppo geneticamente determinate².

Presentiamo uno studio retrospettivo basato sull’analisi longitudinale di 69 pazienti con sinaptopatia afferiti c/o il CRE tra il 2002 e il 2023.

Il campione è composto da 45 pazienti con sinaptopatia pre-sinaptica (CLTC, CNTNAP2, NRXN1, NRXN3, PRRT2, SLC6A1, STXBP1, STX1B, SYN1, VAMP2), 23 con sinaptopatia post-sinaptica (CLCN4, DLG4, GABRA1, GABRG2, GRIN2A, GRIN2B, GRIN2D, SHANK1, SHANK3, SLC12A5, SYNGAP1) e 1 paziente con sinaptopatia extra-sinaptica (LGI1).

La diagnosi di epilessia è posta nel 68% dei casi, di cui il 15% farmacoresistente. Il 4% presenta crisi epilettiche isolate. Nel 63% del totale è associato un disturbo del neurosviluppo.

Le sinaptopatie pre-sinaptiche esordiscono più frequentemente con crisi epilettiche e più precocemente (18 mesi vs 4 anni) rispetto alle post-sinaptiche.

Le crisi epilettiche si configurano come principale sintomo clinico all’esordio e in corso di follow-up, con disturbo del neurosviluppo in comorbidità (62,3% disturbo della comunicazione, 40,6% disabilità intellettiva, 34,8% disturbo del movimento, 10% ADHD e 4% disturbo dello spettro autistico).

Questa analisi rappresenta il primo tentativo, per quanto noto, di caratterizzare fenotipicamente le sinaptopatie come entità nosografiche a se stanti. Si può pertanto ipotizzare, alla luce della casistica raccolta, che pazienti con epilessia e disturbo del neurosviluppo presentino una sinaptopatia.

Bibliografia

1. Brose N, O'Connor V, Skehel P. Synaptopathy: Dysfunction of synaptic function? *Biochem Soc Trans.* 2010;38(2):443-444. doi:10.1042/BST0380443
2. Guerrini R, Conti V, Mantegazza M, Balestrini S, Galanopoulou AS, Benfenati F. Developmental and Epileptic Encephalopathies: From Genetic Heterogeneity to Phenotypic Continuum. *Physiol Rev.* 2023;103(1):433- 513. doi: 10.1152/physrev.00063.2021

Epilessia e disautonomia: utilizzo del test della conduttanza elettrochimica cutanea in una coorte di soggetti pediatrici con epilessia

C. Salluce^{1,2}, M. Cocciantè^{1,2}, M. Gazzillo^{1,2}, F.M. Santorelli², R. Battini^{1,2}, E. Bartolini²

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa

² Dipartimento di Neuroscienze dell'Età Evolutiva, IRCCS Fondazione Stella Maris, Calambrone

I disturbi autonomici sono un gruppo di condizioni sempre più studiate, sia come malattie isolate sia associate ad altre patologie neurologiche. Vi è un crescente interesse nel comprendere come la disautonomia influisca sulle persone affette da epilessia, visto che sintomi autonomici possono essere presenti prima, durante e dopo una crisi epilettica. Inoltre, le disfunzioni autonome sembrano svolgere un ruolo nella morte improvvisa inaspettata nell'epilessia, possibile causa di aumento della mortalità nelle persone con epilessia. Per comprendere meglio l'associazione tra epilessia e disautonomia, abbiamo analizzato un gruppo pediatrico di 18 pazienti con epilessia e un gruppo di controllo di 15 soggetti (range d'età 5-17 anni), eseguendo il test della conduttanza elettrochimica cutanea con la tecnica Sudoscan®.

Abbiamo rilevato una differenza statistica significativa nel parametro della conduttanza media, indicando che i pazienti epilettici hanno una conduttanza nettamente inferiore delle piccole fibre nervose rispetto ai controlli. Una differenza statisticamente significativa è stata riscontrata anche tra i diversi tipi di epilessia con valori di conduttanza più bassi nei pazienti con epilessia ad origine sconosciuta ed epilessia generalizzata. Inoltre, abbiamo osservato che la conduttanza risulta più bassa nei pazienti epilettici con alterazioni alla risonanza magnetica cerebrale (RMN).

Utilizzando un test non invasivo, i nostri risultati tendono a confermare l'associazione tra disautonomia ed epilessia. Sono necessari ulteriori studi per indagare questa associazione e per misurare quanto la disautonomia possa influenzare la qualità della vita e la prognosi delle persone con epilessia, soprattutto nella popolazione pediatrica.

Bibliografia

1. Barot N, Nei M. Autonomic aspects of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Clin Auton Res* 2019; 29:151–60. <https://doi.org/10.1007/s10286-018-0576-1>.
2. Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, Lhatoo S, Richerson G. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol* 2016; 15:1075–88. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30158-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30158-2).

Cannabidiolo Altamente Purificato in pazienti con Sindrome di Dravet, Sindrome di Lennox-Gastaut e Sclerosi tuberosa: esperienza in un singolo centro

C. Silvij, M. Bianchetti, M. Perulli, E. Dante, E. Rolleri, A. Falco, M. Picilli, M.L. Gambardella, M. Quintiliani, I. Contaldo, C. Veredice, D.I. Battaglia

Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Il Cannabidiolo Altamente Purificato (CBD) ha dimostrato efficacia e sicurezza nel trattamento della Sindrome di Dravet (DS)¹, Sindrome di Lennox-Gastaut (LGS)² e Sclerosi tuberosa (TS)³. Proponiamo uno studio osservazionale retrospettivo su tollerabilità ed efficacia a lungo termine sul controllo delle crisi del CBD in add-on in una coorte di pazienti seguiti presso il nostro centro.

Il nostro campione si compone di 74 pazienti a cui è stato prescritto CBD, di cui il 78% con LGS, il 20% con DS e il 2% con TS. Tra i pazienti con LGS, in un terzo l'eziologia è strutturale, mentre nei restanti casi è genetica o presunta tale. Ai pazienti è stato prescritto CBD all'età media di 13 anni (minimo 1 anno, massimo 35 anni). La durata media del follow-up è stata di 19,6 mesi (minimo 2,4 mesi, massimo 47,1 mesi). Il tasso di ritenzione alla fine del follow-up è stato del 74,3%.

A 3 mesi, in 45/67 pazienti (67,1%) abbiamo riscontrato una riduzione della frequenza delle crisi superiore al 50% e in 37/67 pazienti (55,2%) il farmaco ha mantenuto l'efficacia ad un anno di follow-up. Gli effetti collaterali includevano diarrea, sonnolenza e rialzo delle transaminasi, risoltisi con l'adattamento della dose di CBD o dei farmaci concomitanti. Questo studio indica un alto tasso di ritenzione del CBD nei pazienti con epilessia resistente ai farmaci (74,3%), suggerendo un profilo efficacia/sicurezza favorevole con effetti positivi oltre la riduzione della frequenza delle crisi.

Bibliografia

1. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(21):2011-2020. doi:10.1056/NEJMoa1611618
2. Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;391(10125):1085-1096. doi:10.1016/S0140-6736(18)30136-3
3. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, et al. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021;78(3):285-292. doi:10.1001/JAMANEUROL.2020.4607

Epilessia e stroke perinatale: fattori di rischio e outcome a distanza

F. Teutonico¹, A. Freddi², P. Doneda¹, R. Restelli¹, S. Martinelli¹, A. Vignoli^{1,2}

¹ Niguarda Hospital - Milan

² University of Milan

Lo stroke perinatale è causa di significativa morbidità a distanza. Le crisi epilettiche sono fra i sintomi più frequenti e predittivi sull'outcome a lungo termine.

Abbiamo valutato retrospettivamente i neonati con stroke perinatale diagnosticati presso la TIN dell'ASST GOM Niguarda (dicembre 2011 - Maggio 2023), identificando fattori di rischio specifici, segni clinici e strumentali, occorrenza di crisi epilettiche, sviluppo neuropsicomotorio e follow-up.

Abbiamo identificato 10 neonati con stroke ischemico arterioso neonatale (NAIS) e 14 con trombosi dei seni cerebrali neonatale (NCSVT). Il più comune sintomo all'esordio erano le crisi epilettiche (80% in NAIS, 50% in NCSVT). Lo stato di male epilettico era più frequente nel gruppo NCSVT (37,5% vs 10%).

Per i fattori di rischio, nel gruppo NAIS abbiamo trovato una associazione significativa con i disturbi cardiaci complessi (p-value 0.03), nel gruppo NCSVT con problematiche placentari.

A distanza, il 38% dei pazienti ha sviluppato una paralisi cerebrale infantile, e epilessia (25% gruppo NAIS; 36.4% gruppo NCSVT). Disturbi cognitivi erano più frequenti nel gruppo NCSVT (54.5%) rispetto al gruppo NAIS (28.6%).

Tra i fattori predittivi dell'outcome abbiamo individuato il coinvolgimento del tratto corticospinale (p-value < 0.001) e dell'arteria cerebrale media (p-value 0.005), l'esame neurologico alla dimissione (p-value 0.011), anomalie dell'attività di fondo all'EEG (p-value 0.002). Il ritardo di sviluppo cognitivo era associato allo stato di male epilettico (p-value 0.019).

Il nostro studio conferma la presenza di fattori di rischio specifici per lo stroke perinatale. Il monitoraggio EEG può migliorare l'accuratezza diagnostica e quindi influenzare l'outcome.

Bibliografia

1. Dunbar M, Kirton A. Perinatal stroke: mechanisms, management, and outcomes of early cerebrovascular brain injury. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(9):666-676. doi:10.1016/S2352-4642(18)30173-1
2. Rattani A, Lim J, Mistry AM, et al. Incidence of Epilepsy and Associated Risk Factors in Perinatal Ischemic Stroke Survivors. *Pediatr Neurol*. 2019; 90:44-55. doi: 10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2018.08.025

Poster

EPILETTOLOGIA SPERIMENTALE

Impatto di fenfluramina in pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut: analisi sul limite del dosaggio nella riduzione della frequenza delle crisi a caduta nei dati di estensione in aperto in un sottogruppo di pazienti

A. Boncristiano⁷, K.G. Knupp¹, I.E. Scheffer², B. Ceulemans³, J. Sullivan⁴, K.C. Nickels⁵, L. Lagae⁶,
R. Guerrini⁷, S.M. Zuberi⁸, R. Nabhout⁹, K. Riney¹⁰, S. Polega¹¹, A. Lothe¹², R. Davis¹³, A. Gil-Nagel¹⁴

¹ University of Colorado, Children's Hospital Colorado, Aurora

² University of Melbourne, Austin Hospital and Royal Children's Hospital, Florey Institute and Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Victoria

³ Department of Paediatric Neurology, Antwerp University Hospital, Antwerp

⁴ University of California San Francisco Weill Institute for Neurosciences, Benioff Children's Hospital, San Francisco

⁵ Mayo Clinic, Department of Neurology, Rochester

⁶ Member of the European Reference Network EpiCARE; Department of Paediatric Neurology, University of Leuven, Leuven

⁷ Anna Meyer Children's Hospital, University of Florence, Florence

⁸ Paediatric Neurosciences Research Group, Royal Hospital for Children, Glasgow, United Kingdom

⁹ Reference Centre for Rare Epilepsies, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, APHP, Member of EPICARE, Institut Imagine, Université Paris Cité, Paris

¹⁰ Neuroscience Unit, Queensland Children's Hospital, South Brisbane, QLD, Australia; School of Clinical Medicine, University of Queensland, St Lucia, QLD

¹¹ UCB, Inc., Emeryville, CA

¹² UCB Pharma, Maidenhead, UK

¹³ Neurology and Epilepsy Research Center, Orlando, FL

¹⁴ Hospital Ruber Internacional, Madrid

Valutazione dell'effetto del trattamento con fenfluramina sulla frequenza delle crisi convulsive con caduta (DSF) in adulti con LGS o pazienti con LGS la cui dose è limitata a 26mg/die (cioè, $\leq 0,7$ mg/kg/die) avendo un peso $\geq 37,5$ kg, arruolati in uno studio clinico randomizzato (RCT) o in un'estensione in aperto (OLE; NCT03355209).

Nell'RCT di 14 settimane, i pazienti (2-35 anni) sono stati randomizzati a fenfluramina 0,7 mg/kg/die (massimo, 26mg/die), 0,2 mg/kg/die o placebo. Nell'OLE, i pazienti hanno iniziato con fenfluramina 0,2 mg/kg/die, per poi adattare la dose all'effetto/tollerabilità dopo 1 mese. La riduzione percentuale mediana è stata valutata nei pazienti suddivisi per età o peso. Nel RCT, 76 adulti (≥ 18 -35 anni) e 187 bambini/adolescenti (2-17 anni) sono stati randomizzati. In entrambi gli adulti e i bambini/adolescenti, la riduzione percentuale mediana del DSF rispetto al basale è stata numericamente maggiore nei gruppi con fenfluramina (0,7mg/kg/die: 36,3%[P=0,0877], 20,3%[P=0,0106]; 0,2mg/kg/die: 33,1%[P=0,1777], 7,2%[P=0,3268]; ANCOVA non parametrico), rispetto al placebo (17,8% e 4,8%). In 47 pazienti dose-capped a 26 mg/die, la riduzione percentuale mediana del DSF è stata maggiore del placebo (35,3%; P=0,0079; ANCOVA). Nell'OLE, il 75% ha ricevuto fenfluramina $\leq 0,5$ mg/kg/die. La riduzione percentuale mediana del DSF è stata del 39,0% in 70 adulti (P<0,0001; test dei segni per ranghi di Wilcoxon) e del 25,6% in 171 bambini/adolescenti. La riduzione percentuale del DSF si è verificata rispettivamente nei pazienti con peso <37,5 kg e $\geq 37,5$ kg (era 28,3% e 29,0%). La fenfluramina riduce significativamente la DSF in adulti con LGS e pazienti $\geq 37,5$ kg con dose-capped a 26 mg/die.

Effetto dei farmaci antiepilettici sul microbiota intestinale in un modello genetico di assenza epilettica, il ratto WAG/Rij

C. De Caro¹⁻², R. Roberti², E. Russo²

¹ Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

² Università Magna Graecia di Catanzaro, Dipartimento di Scienze della Salute, Loc. Germaneto, Catanzaro

Numerosi studi evidenziano il ruolo del microbiota intestinale (GM) nei disturbi neurologici, tra cui la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson, e l'epilessia¹, attraverso la comunicazione bidirezionale tra l'intestino e il cervello chiamata asse microbiota-intestino-cervello (MGBA) che include sistemi neuronali, endocrini, metabolici e immunitari². L'epilessia è caratterizzata da alterazioni delle vie neuronali e dei neurotrasmettitori spesso accompagnate da neuroinfiammazione³ e anche da disbiosi ed alterazioni intestinali. Dati preclinici dimostrano un coinvolgimento dell'intestino e dell'asse microbiota-intestino-cervello nell'eccitabilità neuronale³. Tuttavia, ci sono poche evidenze di come gli ASMs possano influenzare il GM. L'obiettivo di questo studio è valutare l'impatto degli ASMs sul MG dei ratti WAG/Rij e quanto il microbiota possa impattare sull'efficacia del trattamento.

Sono stati somministrati cinque ASMs: Etosuccimide (ETH;300mg/kg/os); Acido valproico (VPA;300mg/kg/os); Lamotrigina (LTG;10mg/kg/os); Carbamazepina (CBZ;80mg/kg/os); Clobazam (CLB;12mg/kg/os) nei ratti WAG/Rij, un modello genetico di epilessia. Tutti gli ASMs sono stati somministrati per 30 giorni. All'inizio e alla fine dei trattamenti, abbiamo raccolto campioni fecali per l'analisi del GM. Inoltre, alla fine dei trattamenti gli animali sono stati sacrificati ed è stato prelevato il cervello, l'intestino e il siero per analisi ex-vivo.

L'analisi del microbiota intestinale ha mostrato differenze nella beta diversità e specie batteriche con significatività nel rapporto Bacteroidetes/Firmicutes tra diversi trattamenti. Inoltre, i risultati ex-vivo suggeriscono che gli ASMs riducono significativamente lo stato infiammatorio sia a livello centrale che periferico. Questi risultati miglioreranno ulteriormente la nostra comprensione di MGBA nell'epilessia, suggerendo nuovi biomarcatori e opzioni di trattamento dei disturbi del SNC.

Bibliografia

1. Sharon, G. et al. *The Central Nervous System and the Gut Microbiome*. Cell 167, 915–932 (2016).
2. Russo, R. et al. *Gut-brain Axis: Role of Lipids in the Regulation of Inflammation, Pain and CNS Diseases*. Curr. Med. Chem. 25, 3930–3952 (2018).
3. Citraro R, Lembo F, De Caro C, Tallarico M, Coretti L, Iannone LF, Leo A, Palumbo D, Cuomo M, Buommino E, Nesci V, Marascio N, Iannone M, Quirino A, Russo R, Calignano A, Constanti A, Russo E, De Sarro G. First evidence of altered microbiota and intestinal damage and their link to absence epilepsy in a genetic animal model, the WAG/Rij rat. *Epilepsia* 2021.

Approcci di medicina di precisione per epilessie severe causate da varianti nel canale del potassio KCNB1

D. Puzo¹, P. Ambrosino², I. Mosca¹, A. La Neve³, G. Terrone⁴, E. Fontana⁵, B. Castellotti⁶, C. Gellera⁶, G. Messina⁶, A. De Dominicis⁷, C. Filosomi⁸, T. Granata⁸, M. Trivisano⁸, J.C. DiFrancesco⁹, M.V. Soldovieri¹, M. Tagliatela¹⁰

¹ *Dip.to Medicina e Scienze della Salute, Università degli Studi del Moli, Campobasso*

² *Dip.to Biotecnologie, Università del Sannio, Benevento*

³ *Dip.to Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze, Università Aldo Moro, Bari*

⁴ *Dip.to Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli*

⁵ *Dip.to Di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università di Verona*

⁶ *Unità di Genetica Medica e Neurogenetica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

⁷ *Neurologia, epilessia e disordini del movimento, Ospedale Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

⁸ *Dip.to Neuroscienze pediatriche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

⁹ *Dip.to Neurologia, Fondazione IRCCS "San Gerardo dei Tintori", Monza*

¹⁰ *Dip.to Neuroscienze, Università Federico II, Napoli*

Mutazioni in KCNB1 sono associate ad encefalopatie epilettiche e dello sviluppo (DEE1), epilessie severe caratterizzate da crisi spesso farmacoresistenti. Tali mutazioni inducono effetti di perdita di funzione (LoF), eccetto un unico caso in cui è stato osservato guadagno di funzione (GoF), rendendo necessari approcci terapeutici distinti. Ad oggi non sono noti modulatori selettivi di KCNB1. Pertanto, nel presente studio ci siamo proposti di identificare varianti in KCNB1 in pazienti con DEE, studiarne gli effetti funzionali e testarne la sensibilità in vitro a farmaci già clinicamente utilizzati.

Mediante analisi genetiche estese in pazienti con DEE, sono state identificate varianti in KCNB1, che sono state espresse in cellule CHO e caratterizzate tramite tecnica di patch-clamp.

Sono state identificate 9 varianti in KCNB1 in 11 pazienti con DEE, di cui 3 nuove (p.L35P, p.E180G, p.I204Tfs*38) e 6 (p.R306C, p.R312H, p.R312C, p.V349F, p.W369*, p.Y380C) già note. Gli studi funzionali hanno rivelato che queste possono indurre effetti LoF (L35P, I204Tfs*38, R306C, R312C, R312H, V349F, W369* o Y380C) o GoF (E180G). L'esposizione a 50 mM fluoxetina² inibisce quasi completamente le correnti espresse sia dai canali wt che incorporanti la variante GoF E180G; al contrario, 10 mM metformina³, attiva sia le correnti espresse dal canale wt che incorporanti la variante LoF R312H.

Fluoxetina e metformina risultano modulatori efficaci di KCNB1 potenzialmente utilizzabili in vivo per revertire gli effetti indotti da ciascuna variante nei pazienti con DEE, in approcci di medicina di precisione.

Bibliografia

1. *Torkamani et al., Ann Neurol. 2014 Oct;76(4):529-540*
2. *Wong et al., Nat Rev Drug Discov. 2005 Sep;4(9):764-74*
3. *Ikematsu et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Nov 1;108(44):18132-7*

Poster

GENETICA

Paziente con rara encefalopatia epilettica farmacoresistente ad esordio precoce: mutazione de novo in eterozigosi del gene GABRA5

S. Agostini¹, P. Accorsi², B. Frassine², E.M. Fazzi¹, P. Martelli²

¹ Università degli Studi di Brescia, Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Brescia

² Centro regionale per l'epilessia, ASST-Spedali Civili, Brescia

Presentiamo il caso di una paziente di 8 mesi con grave encefalopatia epilettica, esordita con crisi focali a 1 mese, caratterizzate da clonie dell'arto superiore e mano sinistra (a volte anche a destra), deviazione dello sguardo, capo e bocca a sinistra e successivamente a destra. A 2 mesi, crisi caratterizzate da clonie del capo, ipertono degli arti inferiori, mioclonie palpebrali e deviazione dello sguardo a sinistra. A 5 mesi, crisi polimorfe pluriquotidiane, con arrossamento del volto, smorfie facciali, mioclonie distali e in alcuni casi tremori distali ai quattro arti, automatismi orali e scialorrea. Ha effettuato le seguenti terapie antiepilettiche: Fenobarbitale, LEV, CBZ, VPA, Idrocortisone, Vigabatrin, Clonazepam, Clobazam. Attualmente assume: CBZ, Fenobarbitale, Clobazam ed effettua dieta chetogenica. Dal punto di vista delle crisi, attualmente persistono crisi focali polimorfe di lunga durata, spesso associate a tachicardia.

All'EON attuale: non evocabili fissazione e inseguimento visivo, tetraparesi ipotonica con motricità spontanea afinalistica; RT ipoevocabili, assente controllo del capo.

Agli EEG seriati: importanti anomalie di organizzazione in veglia con parossismi multifocali intercritici (quadro di encefalopatia epilettica).

Durante il ricovero eseguiva esoma: variante c.880G>T in eterozigosi del gene GABRA5, de novo. Varianti in eterozigosi del gene GABRA5, tipicamente de novo, sono associate ad encefalopatia epilettica ad esordio precoce di tipo 79 (DEE79); attualmente sono riportati 4 casi in letteratura^{1,2,3}.

Nonostante i pochi dati della letteratura, questo caso presenta caratteristiche cliniche ed EEG sovrapponibili ai pochi casi descritti. Il caso viene presentato per la sua rarità e per condividere eventuali casi analoghi.

Bibliografia

1. Hernandez CC, XiangWei W, Hu N, Shen D, Shen W, Lagrange AH, Zhang Y, Dai L, Ding C, Sun Z, Hu J, Zhu H, Jiang Y, Macdonald RL. Altered inhibitory synapses in de novo GABRA5 and GABRA1 mutations associated with early onset epileptic encephalopathies. *Brain*. 2019 Jul 1;142(7):1938-1954. doi: 10.1093/brain/awz123. PMID: 31056671; PMCID: PMC6598634.
2. Butler KM, Moody OA, Schuler E, Coryell J, Alexander JJ, Jenkins A, et al. De novo variants in GABRA2 and GABRA5 alter receptor function and contribute to early-onset epilepsy. *Brain* 2018; 141: 2392–405.
3. Boonsimma P, Suwannachote S, Phokaew C, Ittiwut C, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. A case of GABRA5-related developmental and epileptic encephalopathy with response to a combination of antiepileptic drugs and a GABAergic agent. *Brain Dev*. 2020 Aug;42(7):546-550. doi: 10.1016/j.braindev.2020.03.005. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32249079.

DYNC1H1 related disorders - descrizione di tre nuovi casi con fenotipi eterogenei

F. Antonelli, M.F. Pelizza, J. Favaro, S. Sartori, M. Nosadini, E. Lorenzon, I. Toldo, E. Cavaliere

Università degli Studi di Padova, Neurologia e Neurofisiologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale – Università di Padova

Mutazioni di DYNC1H1 sono associate a un ampio spettro di patologie del sistema nervoso centrale e periferico, tra cui l'epilessia^{1,2}. Presentiamo una case series con 3 pazienti con tre diverse varianti patogenetiche a carico di DYNC1H1, ciascuna associata ad un diverso fenotipo elettroclinico.

Il primo caso (C1) (4,5 anni) presenta un quadro compatibile con malattia da secondo motoneurone (SMALED) associato a disordine del neurosviluppo, microcefalia, epilessia con crisi ad onsets focale e generalizzato esordita a 3 anni con parziale risposta elettroclinica al LEV.

Il secondo caso (C2) (10 anni) presenta disabilità intellettiva, microcefalia, pachigia diffusa prevalentemente posteriore ed epilessia esordita a 9 anni con spasmi epilettici e crisi focali a partenza dalle regioni anteriori destre farmaco sensibili a LCS.

Il terzo caso (C3) (13 anni) presenta disabilità intellettiva, disturbo del comportamento, ipovisione e strabismo convergente, pachigia anteriore ed epilessia focale (esordio a 3 anni e 8 mesi) farmaco sensibile, recidivata dopo 2 anni dalla sospensione della terapia con VPA.

In ciascuno dei tre pazienti è stata riscontrata una mutazione nel gene DYNC1H1: c.752G>A (p.Arg251His) in C1 (variante ereditata dalla madre); c.874C>T (p.Arg292Trp) in C2 (variante de novo); c.5884C>T (p.Arg1962Cys) in C3 (variante de novo).

I DYNC1H1-related disorders possono coinvolgere sia il sistema nervoso centrale che quello periferico con ampia variabilità fenotipica. I quadri elettroclinici associati presentano un'eziologia genetico-strutturale e sono eterogenei. Sono necessari studi più ampi per meglio caratterizzare la correlazione genotipo-fenotipo anche in termini prognostici e terapeutici.

Bibliografia

1. Su T, Yan Y, Hu Q, Liu Y, Xu S. De novo DYNC1H1 mutation causes infantile developmental and epileptic encephalopathy with brain malformations. *Mol Genet Genomic Med.* 2022 Mar;10(3):e1874. doi: 10.1002/mgg3.1874. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35099838; PMCID: PMC8922968.
2. Becker LL, Dafsari HS, Schallner J, Abidin D, Seifert M, Petit F, Smol T, Bok L, Rodan L, Krapels I, Spranger S, Weschke B, Johnson K, Straub V, Kaindl AM, Di Donato N, von der Hagen M, Cirak S. The clinical-phenotype continuum in DYNC1H1-related disorders-genomic profiling and proposal for a novel classification. *J Hum Genet.* 2020 Nov;65(11):1003-1017. doi: 10.1038/s10038-020-0803-1. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32788638; PMCID: PMC7719554.

Distrofia muscolare di Duchenne ed Epilessia: un ruolo possibile per la distrofina?

S. Avventura, M. Di Giovanni, V. Sarro, A. Volzone, C. Di Blasi, A. Liguori, M.F. Tepedino, F. D'Ascoli, M. Famiglietti, R. Mazzeo, F. Murano, P. Barone, P. Penza

Università degli Studi di Salerno, Dipartimento di Medicina e Chirurgia "Scuola Medica Salernitana"
Ambulatorio Epilessia e UOC Clinica Neurologica, Salerno

La distrofia muscolare di Duchenne è una malattia ereditaria con una prevalenza globale di circa 3.6 casi/100.000 abitanti e la cui modalità di trasmissione è di tipo X-linked recessiva. La malattia è causata da una mutazione del gene codificante per la distrofina. Tale proteina sembra avere un importante ruolo nella regolazione dell'attività sinaptica mediata dal GABA, in particolar modo a livello di corteccia, ippocampo e cervelletto¹, e dall'Acquaporina-4; una perturbazione di tali meccanismi potrebbe essere alla base di eventi di natura epilettiforme².

Uomo di 18 anni la cui clinica è caratterizzata da disturbo di forza ai 4 arti e di entità di grado severo, tale da costringerlo attualmente all'utilizzo della sedia a rotelle per gli spostamenti e ad una impossibilità nello svolgimento in modo autonomo delle ADL. L'esame obiettivo neurologico dimostra, inoltre, la presenza del segno di Gowers, scoliosi dorso-lombare sinistra, piede equino varo bilaterale e retrazioni tendinee. A partire dall'età pediatrica, il paziente, in aggiunta al progressivo ritardo di acquisizione delle tappe motorie, ha sperimentato diversi episodi di verosimile natura critica, quali "staring gaze" e perdita di contatto, della durata di pochi secondi. Gli esami elettroencefalografici hanno evidenziato la presenza di una attività epilettiforme di tipo generalizzata caratterizzata dalla presenza di complessi punte-onda, con una frequenza media di circa 3 Hertz.

Ulteriori studi sono necessari per capire il ruolo che la distrofina può assumere in relazione all'insorgenza di fenomeni di natura epilettiforme.

Bibliografia

1. Ramani PK, Fawcett K, Guntrum D, Samuel H, Ciafaloni E, Veerapandian A. *Epilepsy Characteristics in Duchenne and Becker Muscular Dystrophies*. *Child Neurol Open*. 2023 Feb 22; 10:2329048X231159484. doi: 10.1177/2329048X231159484. PMID: 36844469; PMCID: PMC9950600.
2. Pane M, Messina S, Bruno C, D'Amico A, Villanova M, Brancalione B, Sivo S, Bianco F, Striano P, Battaglia D, Lettori D, Vita GL, Bertini E, Gualandri F, Ricotti V, Ferlini A, Mercuri E. *Duchenne muscular dystrophy and epilepsy*. *Neuromuscul Disord*. 2013 Apr;23(4):313-5. doi: 10.1016/j.nmd.2013.01.011. Epub 2013 Mar 7. PMID: 23465656.

Caratteristiche elettrocliniche in due pazienti con mutazione UBTF e fenotipo Rett like

G. Balletto¹, G. Prato², M.M. Mancardi², M.C. Schiaffino^{1,3}, A. Selicorni⁴, L. Manfredini^{1,5}, V. Capra⁶, F. Faravelli⁷, L. Nobili^{1,2}

¹ Dipartimento di neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili (DINOEMI) Università degli studi di Genova

² Unità di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

³ Clinica Pediatrica-Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

⁴ Dipartimento di Pediatria, Presidio S. Fermo della Battaglia, ASST Lariana, Como

⁵ Unità di Terapia del Dolore e Cure Palliative Pediatriche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

⁶ Unità di Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

⁷ Unità di Genomica e Genetica Clinica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

Descriviamo due pazienti afferenti al nostro centro (Caso 1, F, 20 anni; caso 2, M, 19 anni) con esordio intorno ai due anni di regressione dello sviluppo psicomotorio, stereotipie motorie bimanuali, disturbo del sonno, anomalie EEG, quadro neuroradiologico di atrofia sopratentoriale progressiva con coinvolgimento cerebellare (caso 1) associato ad alterazione della sostanza bianca, inizialmente diagnosticati con i criteri clinici della sindrome di Rett. All'analisi dell'esoma è stata identificata la mutazione c.628G>A (p.Glu210Lys;E210K) del gene UBTF (Upstream Binding TranscriptionFactor), responsabile di quadro neurodegenerativo ad esordio precoce denominato CONDBA (Childhood-Onset Neurodegeneration with Brain Atrophy). Abbiamo effettuato l'analisi retrospettiva dei dati clinico-strumentali dei due pazienti, confrontandoli con la casistica di 18 pazienti descritti ad oggi in letteratura.

I nostri dati sono concordi alla letteratura per quadro neuroradiologico, età di esordio ed evolutività in tetraparesi spastico distonica, scoliosi, osteoporosi (caso 1), disabilità intellettiva profonda, disfagia, alterazione del respiro ed alterazioni EEG. Rispetto ai casi descritti, si segnalano dismorfismi e malformazioni maggiori alla nascita (caso 1: piede torto congenito, caso2: labiopalatoschisi, sindattilia II-II dito, elementi dentari sovranumerari ed ipospadia), stereotipie manuali, episodi di startle e crisi di risata immotivata (caso 2), alterazione dei SEP, PEV e degli ABR e riscontro di alterazione lisosomiale alla biopsia cutanea (caso 2). Abbiamo fornito la descrizione della nostra casistica per contribuire alla migliore definizione fenotipica di patologia. Sono necessari maggiori dati per riscontrare marker specifici per l'identificazione precoce della patologia e la formulazione di nuove ipotesi eziopatogenetiche e terapeutiche.

Bibliografia

1. Braden AA, Xiao J, Hori R, Brown C, Khan MM. An Overview of UBTF Neuroregression Syndrome. *Brain Sci.* 2024 Feb 15;14(2):179. doi: 10.3390/brainsci14020179. PMID: 38391753; PMCID: PMC10886456.
2. Chi CS, Lee HF, Tsai CR. Clinico-radiological phenotype of UBTF c.628G>A pathogenic variant-related neurodegeneration in childhood: A case report and literature review. *Brain Sci.* 2022; 12:1262.
3. Pietra, A.; Palombo, F.; Giannotta, M.; Maffei, M.; Fiorini, C.; Costa, R.; Cenacchi, G.; Carelli, V.; Cordelli, D.M.; Pini, A.; et al. Expanding the Clinical Spectrum of UBTF-Related Neurodevelopmental Disorder. *Neurol. Genet.* 2023, 9, e200098. [CrossRef][PubMed]

Ruolo dell'agenesia del corpo calloso in una paziente con mutazione di RTN4IP1: una possibile causa di farmacoresistenza?

L. Buttarelli, A. Giordano, R. Matrullo, A. Tessitore

Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Il gene RTN4IP1 codifica per una proteina mitocondriale con attività di chinone ossidoreduttasi. Mutazioni a suo carico sono associate a segni/sintomi a carico del SNC e disfunzioni mitocondriali.¹ Lo spettro di interessamento del SNC include atrofia ottica, sordità neurosensoriale, epilessia, disabilità intellettiva, ritardo dell'accrescimento². Una paziente trentenne giunge alla NO per una epilessia combinata farmacoresistente. Le crisi comprendevano episodi focali di arresto psicomotorio e crisi tonico-cloniche generalizzate. L'anamnesi remota mostrava panipopituitarismo in trattamento ormonale sostitutivo, ADHD, bicuspidia aortica con steno-insufficienza e insufficienza mitralica. Un EEG documentava la coesistenza di elementi lenti ed irritativi in sede temporale di sinistra su di un'attività elettrica cerebrale di fondo instabile e mal modulata. La RM encefalo mostrava un quadro morfostrutturale complesso caratterizzato da ipoplasia bilaterale dei nervi ottici (sn>dx), chiasma ottico di dimensioni lievemente ridotte, agenesia del corpo calloso e colpocefalia con dismorfismo del sistema ventricolare sopra-tentoriale dell'ippocampo di sinistra, ipertrofia della commissura anteriore, noduli ectopici di sostanza grigia della superficie ependimale dei ventricoli laterali, dei corni temporali, occipitali e dei trigoni, aspetto micropoligirico frontale anteriore a destra e ispessimento corticale parieto-occipitale mediale bilaterale, aumento delle dimensioni della metà craniale del peduncolo ipotalamo-ipofisario, neuroipofisi ectopica, cavità sellare di dimensioni ridotte. Di fronte ad un quadro di epilessia farmacoresistente con alterazioni morfostrutturali alla RM encefalo abbiamo effettuato un NGS per epilessia focale che evidenziava una mutazione del gene RTN4IP1. Tale mutazione non è solitamente associata ad agenesia del corpo calloso la cui presenza potrebbe almeno in parte contribuire allo sviluppo e/o al mantenimento della farmacoresistenza.

Bibliografia

1. *Neurologic Phenotypes Associated With Mutations in RTN4IP1 (OPA10) in Children and Young Adults.* Charif M, Nasca A, Thompson K, Gerber S, Makowski C, Mazaheri N, Bris C, Goudenège D, Legati A, Maroofian R, Shariati G, Lamantea E, Hopton S, Ardisson A, Moroni I, Giannotta M, Siegel C, Strom TM, Prokisch H, Vignal-Clermont C, Derrien S, Zanlonghi X, Kaplan J, Hamel CP, Leruez S, Procaccio V, Bonneau D, Reynier P, White FE, Hardy SA, Barbosa IA, Simpson MA, Vara R, Perdomo Trujillo Y, Galehdari H, Deshpande C, Haack TB, Rozet JM, Taylor RW, Ghezzi D, Amati-Bonneau P, Lenaers G. *JAMA Neurol.* 2018 Jan 1;75(1):105-113. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.2065.
2. *Clinical Characterization, Genetics, and Long-Term Follow-up of a Large Cohort of Patients with Agenesis of the Corpus Callosum* Romina Romaniello 1, Susan Marelli 1, Roberto Giorda 2, Maria F Bedeschi 3, Maria C Bonaglia 4, Filippo Arrigoni 5, Fabio Triulzi 5, Maria T Bassi 2, Renato Borgatti 1 *Journal of Child Neurology* September 29, 2016 DOI: 10.1177/0883073816664668

Discinesie oculari parossistiche ed epilessia in neonata con leucoencefalopatia metabolica da Deficit di Enoil CoA idratasi a catena corta

A. Cavalli¹, F. Peluso², A. Neri³, D. Frattini¹, C. Spagnoli¹, C. Gallo⁴, S. Rizzi¹, C.A. Cesaroni¹, G. Gargano⁴, R. Pascarella⁵, L. Garavelli², C. Fusco¹

¹ S.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia

² S.O.C. di Genetica Medica, Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia

³ S.O.C. di Oculistica, Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia

⁴ S.O.C. di Neonatologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia

⁵ S.O.D. di Neuroradiologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia,

Disturbi del movimento oculare continui o parossistici possono precedere l'esordio dell'epilessia in alcune condizioni neurometaboliche. Mutazioni bialleliche di ECHS1 (gene implicato nella beta-ossidazione mitocondriale e nel catabolismo di valina ed isoleucina) determinano un fenotipo variabile, tra cui una forma severa con esordio neonatale, decorso rapido e fatale con estesa leucoencefalopatia. Oltre all'epilessia, in questa forma sono descritti disturbi del movimento con possibile interessamento oculare precoce.

Descrizione di un nuovo caso di Deficit di Enoil CoA idratasi a catena corta, focus sulla diagnosi differenziale dei disturbi del movimento oculare nelle condizioni neurometaboliche associate ad epilessia.

Neonata, quartogenita, consanguineità, un fratello deceduto a 6 mesi in Pakistan. Nata da cesareo elettivo, Apgar 9-10. In seconda giornata di vita presenta episodi di infraversione parossistica sostenuta dei globi oculari e nistagmo. Lo stesso giorno insorgono crisi epilettiche cloniche focali subentranti. RM encefalo a 4 giorni di vita: diffusa alterazione di segnale "ribbon-like" della bianca iuxtacorticale, corpo calloso, nuclei della base. Il sospetto clinico e biochimico di encefalopatia metabolica è confermato dal WES: variante c.476A>G di ECHS1, in omozigosi, patogenetica. Sulla base delle evidenze in letteratura, introdotta alimentazione ipoproteica, in programma formulazione ad hoc con bassi contenuti di valina. A 4 mesi: severa ipotonia assiale ed ipertono agli arti, scarso aggancio visivo, deflessione della curva della circonferenza cranica, libera da crisi con carbamazepina.

La caratterizzazione tempestiva dei disturbi della motilità oculare nelle condizioni neurometaboliche associate ad epilessia contribuisce al workup diagnostico, favorendo l'accesso precoce alle terapie nelle forme trattabili.

Bibliografia

1. François-Heude MC et al. Movement disorders in valine metabolism diseases caused by HIBCH and ECHS1 deficiencies. *Eur J Neurol.* 2022
2. Masnada S et al. Phenotypic spectrum of short-chain enoyl-CoA hydratase-1 (ECHS1) deficiency. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020
3. Wang HP et al. Eye motor manifestations in children with neurometabolic disorders. *J Formos Med Assoc.* 2022

Una nuova mutazione in un caso di encefalopatia epilettica SMC1A-correlata

G. Cosenza¹, F. Calì², R. Barone¹, R. Rizzo¹, M. Elia³

¹ UOS Neuropsichiatria Infantile, A.O.U. Policlinico "G. Rodolico-S. Marco", Università degli Studi di Catania

² UOS Genetica Molecolare, IRCCS "Associazione Oasi Maria SS", Troina

³ Unità di Neurologia e Neurofisiopatologia Clinica, IRCCS "Associazione Oasi Maria SS", Troina

Varianti patogenetiche di SMC1A possono causare la sindrome di Cornelia de Lange (CdLS). Alcune si associano ad encefalopatia epilettica e dello sviluppo (DEE), spesso assente nella CdLS. Non è chiara la relazione tra SMC1A e casi di CdLS o DEE, ma alcuni autori ipotizzano un continuum tra le due condizioni.

Descriviamo il caso di una paziente con mutazione de novo a carico di SMC1A, non precedentemente descritta in letteratura, associata a grave disabilità intellettiva, encefalopatia epilettica, dismorfismi, microcefalia, disfagia, disturbi di postura e marcia. È stata sottoposta a numerose indagini (EEG, RM encefalo, valutazioni neuropsicologiche, indagini di laboratorio) e a pannello NGS per epilessia.

È stata diagnosticata una DEE con mutazione de novo di SMC1A (c.611_612delAA; p. Glu204GlyfsTer3) non precedentemente descritta. La RM ha mostrato ipoplasia del corpo calloso, asimmetria volumetrica occipitale sinistra, modesto ritardo della maturazione mielinica temporale e sopraventricolare posteriore. Gli EEG documentano attività theta-delta medio-anteriore e numerose P e PO di alto voltaggio prevalenti a destra. Le crisi, farmacoresistenti, esordite a 4 mesi, sono tipicamente in grappoli pluriquotidiani (fino a 16/die), seppure con periodi liberi anche di settimane, con rottura del contatto, estensione dell'arto superiore destro e abduzione del sinistro, estensione degli arti inferiori, clonie diffuse, deviazione dello sguardo in alto a destra, rossore e lacrimazione in occhio destro, movimenti ripetitivi dell'arto superiore destro verso l'occhio omolaterale.

Questo caso amplia le conoscenze sull'encefalopatia epilettica associata a SMC1A in soggetti senza CdLS, sottolineando l'importanza dello studio di SMC1A in pazienti di sesso femminile con dismorfismi ed encefalopatia epilettica.

Bibliografia

1. Bozarth XL, Lopez J, Fang H, Lee-Eng J, Duan Z, Deng X. Phenotypes and Genotypes in Patients with SMC1A-Related Developmental and Epileptic Encephalopathy. *Genes (Basel)*. 2023;14(4):852. Published 2023 Mar 31. doi:10.3390/genes14040852
2. Gibellato E, Cianci P, Mariani M, et al. SMC1A epilepsy syndrome: clinical data from a large international cohort. *Am J Med Genet A*. Published online February 29, 2024. doi:10.1002/ajmg.a.63577
3. Barañano KW, Kimball A, Fong SL, Egense AS, Hudon C, Kline AD. Further Characterization of SMC1A Loss of Function Epilepsy Distinct from Cornelia de Lange Syndrome. *J Child Neurol*. 2022;37(5):390-396. doi:10.1177/08830738221081244.

Encefalopatia di sviluppo ed epilettica ad esordio neonatale da duplicazione 2q24.2q31.1 de novo: caratteristiche elettrocliniche e risposta farmacologica

G. D'Amario, F. Ascione, C. Monaco, C. Silvij, M. Quintiliani, M.L. Gambardella, C. Veredice, I. Contaldo, D.I. Battaglia

Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Roma

Lattante di 1,5 mesi di età con encefalopatia di sviluppo ed epilettica ad esordio neonatale da duplicazione 2q24.2q31.1 de novo (estesa circa 10.9 Mb, comprendente i geni SCN1A, SCN3A, SCN2A, SCN9A) e anamnesi familiare positiva per convulsioni febbrili. Nato a 36 EG presso altro ospedale. Esordio critico nei primi giorni di vita, trasferito per crisi convulsive subentranti presso la nostra Terapia Intensiva in terapia con Fenobarbitale e Midazolam in continuo. Alla RM encefalo: aree di eccessiva iperintensità aspecifiche in T2 della sostanza bianca frontale e parietale; in fossa cranica posteriore ampliamento dello spazio liquorale infravermiano. All'obiettività neurologica: bradicinesia, ipotono assiale e ipertono ai quattro arti.

Studio elettroclinico e trattamento.

All'EEG pattern alternante e Punta-Onda multifocali. Il monitoraggio video-EEG mostrava circa 10-40 episodi/die: diffusa depressione dell'attività elettrica cerebrale seguita da breve fase di attività delta ritmiche sulle regioni anteriori bilaterali con successive Punte-Onde-Lente diffuse sincrone ritmiche a 1,5-2 Hz della durata di 20 secondi. Clinicamente pattern multifasico: apertura degli occhi, irrigidimento in estensione e flessione degli arti, movimenti automatici oro-buccali, clonie degli arti superiori e pedalamento degli arti inferiori, successiva fase prolungata di abduzione degli arti superiori. Non responsivo a Levetiracetam, Dintoina, Piridossina, Piridossalfofosfato, Acido Folinico. Progressiva riduzione delle crisi e netto miglioramento dell'EEG dopo terapia con Carbamazepina.

L'obiettivo di tale lavoro è la descrizione delle caratteristiche elettrocliniche e della risposta farmacologica di un'encefalopatia di sviluppo ed epilettica su base genetica con pochi dati in letteratura e con pattern clinico multifasico peculiare.

Bibliografia

1. Pescucci C, Caselli R, Grosso S, Mencarelli MA, Mari F, Farnetani MA, Piccini B, Artuso R, Bruttini M, Priolo M, Zuffardi O, Gimelli S, Balestri P, Renieri A. 2q24-q31 deletion: report of a case and review of the literature. *Eur J Med Genet.* 2007 Jan-Feb;50(1):21-32. doi: 10.1016/j.ejmg.2006.09.001. Epub 2006 Sep 17. PMID: 17088112.
2. Carranza Rojo D, Hamiwka L, McMahon JM, Dibbens LM, Arsov T, Suls A, Stöddberg T, Kelley K, Wirrell E, Appleton B, Mackay M, Freeman JL, Yendle SC, Berkovic SF, Bienvenu T, De Jonghe P, Thorburn DR, Mulley JC, Mefford HC, Scheffer IE. De novo SCN1A mutations in migrating partial seizures of infancy. *Neurology.* 2011 Jul 26;77(4):380-3. doi: 10.1212/WNL.0b013e318227046d. Epub 2011 Jul 13. PMID: 21753172; PMCID: PMC3140798.

Mioclono Corticale come espressione di un'epilessia mioclonica familiare dell'adulto (FAME): case report, elementi di diagnostica differenziale e review della letteratura

F. D'Anna¹, A. Coppola², A. Giordano¹, A. Tessitore¹

¹ Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche avanzate Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

² Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche - Università degli Studi di Napoli Federico II

Il mioclono è un disturbo ipercientico del movimento improvviso, di brevissima durata, legato ad un'ampia varietà di condizioni patologiche interessanti l'encefalo, il midollo e/o il sistema nervoso periferico; rappresenta pertanto un'importante sfida diagnostica per il Neurologo.

Un uomo di 51 anni riferisce esordio acuto, 15 anni orsono, di contrazioni muscolari improvvise, rapide, asimmetriche, appendicolari e assiali, asincrone, associate ad ipostenia generalizzata (Video). Un fratello presentava la medesima sintomatologia ed alcuni episodi convulsivi generalizzati. L'elettroencefalografia mostrava a) isolati e brevi raggruppamenti di elementi puntuti e successiva onda lenta cui seguiva clinicamente una contrazione muscolare degli arti superiori (mioclono corticale), b) una risposta fotoparossistica alla SLI. L'elettromiografia di superficie (muscolo flessore lungo ed estensore del carpo) confermava la presenza di un mioclono.

Nel sospetto di un'epilessia mioclonica familiare dell'adulto (FAME), effettuavamo l'analisi genetica del pannello per epilessie geneticamente determinate che evidenziava un'espansione patologica in eterozigosi (ATTTC)n nel gene STARD7 che confermava il sospetto clinico-strumentale.

La FAME è una patologia eterogenea geneticamente determinata a trasmissione autosomica dominante, con probabile coinvolgimento delle strutture cerebellari, caratterizzata da un corteo sindromico di mioclono (anche detto tremore corticale), occasionali crisi epilettiche tonico-cloniche generalizzate e/o miocloniche e sintomi aggiuntivi sulla base del fenotipo di malattia.

Le caratteristiche cliniche di questa patologia pongono diverse diagnosi differenziali proprio in virtù dell'ampia possibilità eziologica del fenomeno mioclonico; pertanto, è necessario identificare precisi fenotipi di malattia, anche in correlazione al gene mutato, ed elementi distinguibili clinici, radiologici ed elettrofisiologici per evitare diagnosi errate, trattamento terapeutico inadeguato e peggioramento della prognosi.

Bibliografia

1. Cherian, A., Cherian, A., & Krishnan, A. (2023). *Familial adult myoclonus epilepsy: a pragmatic approach*. *Acta Neurologica Belgica*. <https://doi.org/10.1007/s13760-023-02432-6>
2. Striano, P., & Zara, F. (2016). *Autosomal dominant cortical tremor, myoclonus, and epilepsy*. *Epileptic Disorders*, 18(s2). <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0860>
3. Van Den Ende, T., Sharifi, S., Salm, S., & Van Rootselaar, A. (2018). *Familial Cortical Myoclonic Tremor and Epilepsy, an Enigmatic Disorder: From phenotypes to Pathophysiology and Genetics. A Systematic Review*. *PubMed*, 8, 503. <https://doi.org/10.7916/d85155wj>

Encefalopatia epilettica e dello sviluppo correlata al gene UGDH: descrizione di quattro casi e revisione della letteratura

A. De Dominicis¹, M. Trivisano¹, D. Martinelli², F. Stregapede³, A. Terracciano³, F. Vigeveno⁴, M. Tartaglia⁵, A. Novelli³, N. Specchio¹

¹ UOC Neurologia dell'Epilessia e dei Disturbi del Movimento, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

² UOC Malattie Metaboliche ed Epatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

³ Laboratorio di Genetica Medica, Unità di Ricerca in Citogenomica Traslaazionale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

⁴ Dipartimento di Neuroriabilitazione Pediatrica, San Raffaele, IRCCS, Roma

⁵ Genetica Molecolare e Genomica Funzionale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Varianti bialleliche di UGDH sono associate all'encefalopatia epilettica e dello sviluppo, 84 [1,2,3]. Descriviamo quattro casi, allo scopo di migliorare la conoscenza dell'epilessia e ampliare lo spettro genotipico. Abbiamo analizzato i dati clinici e genetici e revisionato la letteratura.

Descriviamo quattro pazienti non consanguinei. L'età media all'ultimo controllo era 9,89 anni. Tutti avevano un'epilessia farmaco-resistente (età media all'esordio 10,75 mesi). I tipi di crisi includevano spasmi, crisi toniche, miocloniche e tonico-cloniche. Gli EEG all'esordio mostravano un'attività di fondo lenta in tutti, anomalie intercritiche multifocali in tre e burst-suppression in uno. Gli EEG di follow-up mostravano un'attività di fondo lenta con anomalie intercritiche multifocali/generalizzate. Sono stati registrati vari tipi di crisi. Tre pazienti presentavano ipotonia neonatale, uno presentava opistotono. Il disturbo distonico-discinetico era presente in epoca neonatale in tre pazienti, mentre in un caso si riscontrava atassia (a 2 anni). In tutti era evidente un'atrofia cerebrale-cerebellare progressiva, in uno con semplificazione girale. Tutti avevano un ritardo dello sviluppo/disabilità intellettiva grave. Un paziente ha camminato a 2 anni (con atassia), ha parlato a 4 anni (con successiva regressione) e aveva problematiche neuropsichiatriche.

Questo studio conferma le caratteristiche riportate, inclusi la farmaco-resistenza, l'ipotonia, il grave ritardo dello sviluppo, i disturbi del movimento e la progressiva atrofia cerebrale-cerebellare [1,2,3]. Inoltre, sottolineiamo nuovi aspetti: la presenza di comorbidità psichiatriche e malformazioni corticali. Descriviamo un paziente adulto, contribuendo alla definizione della clinica a lungo termine. Inoltre, espandiamo lo spettro delle varianti in UGDH. Questo studio offre numerosi dati EEG, approfondendo il fenotipo elettrofisiologico nelle diverse età.

Bibliografia

1. Hengel H, et al. Loss-of-function mutations in UDP-Glucose 6-Dehydrogenase cause recessive developmental epileptic encephalopathy. *Nat Commun.* 2020 Jan 30;11(1):595. doi: 10.1038/s41467-020-14360-7.
2. Alhamoudi KM, et al. A Missense Mutation in the UGDH Gene Is Associated with Developmental Delay and Axial Hypotonia. *Front Pediatr.* 2020 Feb 27; 8:71. doi: 10.3389/fped.2020.00071.
3. Shu L, et al. Biallelic mutations in UGDH cause congenital microcephaly. *Genes Dis.* 2023 Jan 11;10(5):1816-1819. doi: 10.1016/j.gendis.2022.12.007.

Paraplegia spastica 35 (SPG35) ed epilessia: Case report e revisione della letteratura

S. Ferri¹, V. De Francesch², A. Sassi¹, G. Medugno¹, J. Khoory¹, E. Fiorini^{1,3,4}, G. Cantalupo^{1,3,4}

¹ U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Verona – AOUI, Verona (full member of EpiCARE)

² U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale San Martino di Belluno

³ Dipartimento di Ingegneria per la Medicina di Innovazione, Università di Verona

⁴ Centro Ricerca per le epilessie in età pediatrica (CREP), Verona

La SPG35 è una patologia autosomica recessiva causata da mutazioni del gene FA2H. È caratterizzata da paraparesi spastica ad esordio infantile ed andamento progressivo, complicata da distonia, disartria, atassia cerebellare, declino cognitivo, disturbi visivi, epilessia^{1,2}.

Per descrivere il fenotipo epilettologico della SPG35, illustriamo il caso di una paziente, precedentemente descritta¹, che ha successivamente presentato esordio di epilessia, confrontandola con i dati di letteratura.

L'epilessia è descritta nel 18% (21/118) dei pazienti affetti da SPG35 descritti finora. Le crisi epilettiche esordiscono più frequentemente durante l'adolescenza o l'età adulta (2-25 anni), sono perlopiù generalizzate (toniche, tonico-cloniche), sporadiche, responsive alla terapia (Valproato, Fenobarbital). Descritto un caso di Stato Epilettico. EEG ictali non disponibili; EEG intercritico descritto in tre casi (anomalie epilettiformi generalizzate in uno, focali in due); disponibile un unico video di un episodio³.

C.D.T. presenta paraparesi spastica, atrofia cerebellare, disartria, atrofia ottica bilaterale; all'EEG anomalie epilettiformi multifocali e bouffées di anomalie diffuse, senza correlato clinico, con riduzione in sonno NREM. A 15 anni esordio di brevi crisi epilettiche in veglia (5 episodi): aresponsività, postura tonica asimmetrica con capo e sguardo deviati a destra, ammiccamenti ritmici, deviazione della rima orale a destra, con sovraimposte clonie all'emivolto e all'arto superiore destri. Seguono iporesponsività ed ipomimia per 30-60'. A nostra conoscenza, si tratta del secondo caso di epilessia in SPG35 di cui si dispone di video-registrazione degli episodi critici. Proponiamo di raccogliere più casi in cui sia disponibile documentazione video ed EEG al fine di meglio caratterizzare il fenotipo epilettologico dei pazienti affetti da SPG35.

Bibliografia

1. Mari F, Berti B, Romano A, Baldacci J, Rizzi R, Grazia Alessandri M, Tessa A, Procopio E, Rubegni A, Lourenço CM, Simonati A, Guerrini R, Santorelli FM. Clinical and neuroimaging features of autosomal recessive spastic paraplegia 35 (SPG35): case reports, new mutations, and brief literature review. *Neurogenetics*. 2018 May;19(2):123-130. doi: 10.1007/s10048-018-0538-8. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29423566.
2. Rattay TW, Lindig T, Baets J, Smets K, Deconinck T, Söhn AS, Hörtnagel K, Eckstein KN, Wiethoff S, Reichbauer J, Döbler-Neumann M, Krägeloh-Mann I, Auer-Grumbach M, Plecko B, Münchau A, Wilken B, Janaschek M, Giese AK, De Bleecker JL, Ortibus E, Debyser M, Lopez de Munain A, Pujol A, Bassi MT, D'Angelo MG, De Jonghe P, Züchner S, Bauer P, Schöls L, Schüle R. FAHN/SPG35: a narrow phenotypic spectrum across disease classifications. *Brain*. 2019 Jun 1;142(6):1561-1572. doi: 10.1093/brain/awz102. PMID: 31135052; PMCID: PMC6536916.
3. Cao L, Huang XJ, Chen CJ, Chen SD. A rare family with Hereditary Spastic Paraplegia Type 35 due to novel FA2H mutations: a case report with literature review. *J Neurol Sci*. 2013 Jun 15;329(1-2):1-5. doi: 10.1016/j.jns.2013.02.026. Epub 2013 Apr 6. PMID: 23566484.

Epilessia, disturbo del neurosviluppo ed ipoacusia: analisi fenotipica di una paziente con mutazione loss of function in ALG13

L. Macina¹, A. Beverino¹, M. Celario¹, C.A. Quaranta¹, G. Papalia^{1,2}, F. Sirchia^{2,3}, V. De Giorgis^{1,2}

¹ Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile. IRCCS Mondino, Pavia

² Università di Pavia, 3IRCCS San Matteo, Pavia

Mutazioni nel gene ALG13, sono responsabili di un disturbo del neurosviluppo con epilessia e microcefalia da deficit di glicosilazione (ALG13-CDG). L'ALG13-CDG è una condizione legata al cromosoma X, ad esordio precoce, caratterizzata da epilessia con crisi polimorfe, ritardo globale di sviluppo, frequente ipoacusia/ipovisione e disordine del movimento.

I soggetti di sesso maschile presentano solitamente un quadro clinico più grave e spesso letale, mentre quelli di sesso femminile un fenotipo più mild. In letteratura sono descritti finora 50 casi, nella maggior parte associati a mutazione missense gain of function. Descriviamo il caso di una paziente di 9 anni con disturbo del neurosviluppo, disabilità intellettiva, microcefalia ed epilessia esordita nei primi anni di vita con crisi tonico-cloniche e assenze.

All'EEG riscontro di anomalie parossistiche generalizzate e focali sulle regioni temporo-posteriori (sn>dx). L'esame audiometrico ha rilevato ipoacusia neurosensoriale bilaterale e simmetrica. Alla Risonanza Magnetica riscontro di una atrofia cerebellare progressiva.

L'analisi NGS ha evidenziato una variante in eterozigosi nel gene ALG13 (c.461dupC (p.Thr155AsnTer17)), provocando una frameshift loss of function. Il presente caso contribuisce quindi ad ampliare lo spettro fenotipo della sindrome.

Bibliografia

1. Shah R, Johnsen C, Pletcher BA, Edmondson AC, Kozicz T, Morava E. Long-term outcomes in ALG13-Congenital Disorder of Glycosylation. *Am J Med Genet A*. 2023 Jun;191(6):1626-1631. doi: 10.1002/ajmg.a.63179. Epub 2023 Mar 17. PMID: 36930724; PMCID: PMC10175127.
2. Datta AN, Bahi-Buisson N, Bienvenu T, Buerki SE, Gardiner F, Cross JH, Heron B, Kaminska A, Korff CM, Lepine A, Lesca G, McTague A, Mefford HC, Mignot C, Milh M, Piton A, Pressler RM, Ruf S, Sadleir LG, de Saint Martin A, Van Gassen K, Verbeek NE, Ville D, Villeneuve N, Zacher P, Scheffer IE, Lemke JR. The phenotypic spectrum of X-linked, infantile onset ALG13-related developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 2021 Feb;62(2):325-334. doi: 10.1111/epi.16761. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33410528; PMCID: PMC7898319.
3. Ng BG, Eklund EA, Shiryayev SA, Dong YY, Abbott MA, Asteggiano C, Bamshad MJ, Barr E, Bernstein JA, Chelakkadan S, Christodoulou J, Chung WK, Ciliberto MA, Cousin J, Gardiner F, Ghosh S, Graf WD, Grunewald S, Hammond K, Hauser NS, Hoganson GE, Houck KM, Kohler JN, Morava E, Larson AA, Liu P, Madathil S, McCormack C, Meeks NJL, Miller R, Monaghan KG, Nickerson DA, Palculict TB, Papazoglu GM, Pletcher BA, Scheffer IE, Schenone AB, Schnur RE, Si Y, Rowe LJ, Serrano Russi AH, Russo RS, Thabet F, Tuite A, Villanueva MM, Wang RY, Webster RI, Wilson D, Zalan A; Undiagnosed Diseases Network, University of Washington Center for Mendelian Genomics (UW-CMG); Wolfe LA, Rosenfeld JA, Rhodes L, Freeze HH. Predominant and novel de novo variants in 29 individuals with ALG13 deficiency: Clinical description, biomarker status, biochemical analysis, and treatment suggestions. *J Inher Metab Dis*. 2020 Nov;43(6):1333-1348. doi: 10.1002/jimd.12290. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32681751; PMCID: PMC7722193.

Stato Epilettico Convulsivo come manifestazione clinica di demielinizzazione in un paziente affetto da Adrenoleuconeuropatia

S. Perillo, S. Aramini, F. Matrone, R. Allocca, F. Barbato, G. Bosso, F.G. Numis

Dipartimento di Medicina di Emergenza Urgenza, Stroke Unit, Ospedale Santa Maria Delle Grazie, Napoli

Si descrive un caso di Stato Epilettico Convulsivo in corso di demielinizzazione in un paziente affetto da Adrenoleuconeuropatia X-linked.

Un uomo di 48 anni accedeva in Pronto Soccorso per crisi epilettiche tonico-cloniche subentranti non responsive alle benzodiazepine. In anamnesi presentava Adrenoleuconeuropatia causata da mutazione del gene ABCD1, con severo declino cognitivo, tetraparesi spastica in terapia con pompa di Baclofen, ipocorticossurrenalismo, iperomocisteinemia e infezione delle vie urinarie trattata con antibioticotераpia circa due settimane prima. Sono stati eseguiti: tomografia computerizzata (TC) di encefalo e rachide, rachicentesi, elettroencefalogramma (EEG), risonanza magnetica (RM) dell'encefalo con mezzo di contrasto. Lo studio TC ha mostrato severa ipodensità della sostanza bianca sottocorticale e profonda ed atrofia corticale. L'EEG ha evidenziato Frontal Intermittent Rhythmic Delta Activity (FIRDA) ed anomalie epilettiformi in regione fronto-temporale destra. L'esame del liquor cefalo-rachidiano ha rilevato aumento delle proteine (157 mg/dL), mentre il film-array per ricerca di germi multipli e l'esame colturale erano negativi. Agli esami ematici si riscontrava ipocorticossurrenalismo. La RM encefalo documentava estesa leucoencefalopatia coinvolgente sostanza bianca sottocorticale e profonda bilaterale, i fasci corticospinali ed il ponte, della quale erano riconoscibili una componente posteriore parieto-occipitale di netta iperintensità nelle sequenze T2-pesate, ed una componente anteriore frontale di segnale più sfumato, delimitate da strie di impregnazione contrastografica, coinvolgenti anche il corpo calloso. Durante il ricovero è stata intrapresa terapia con Levetiracetam per via endovenosa e Fenitoina orale con notevole miglioramento clinico e risoluzione delle crisi epilettiche.

Lo stato epilettico può essere una manifestazione neurologica rara associata alla demielinizzazione dell'Adrenoleuconeuropatia.

Bibliografia

1. R Raymond GV, Moser AB, Fatemi A. X-Linked Adrenoleukodystrophy. 1999 Mar 26 [updated 2023 Apr 6]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301491. Riferimenti
2. van Geel BM, Bezman L, Loes DJ, Moser HW, Raymond GV. Evolution of phenotypes in adult male patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol*. 2001 Feb;49(2):186-94. doi: 10.1002/1531-8249(20010201)49:2<186::aid-ana38>3.0.co;2-r. PMID: 11220738.
3. de Beer M, Engelen M, van Geel BM. Frequent occurrence of cerebral demyelination in adrenomyeloneuropathy. *Neurology*. 2014 Dec 9;83(24):2227-31. doi: 10.1212/WNL.0000000000001074. Epub 2014 Nov 5. PMID: 25378668.

Spasmi epilettici come atipica manifestazione critica nella Sindrome da deficit di GLUT-1

C. Reale^{1,2}, M.T. Di Claudio¹, O. Palumbo³, M. Carella³, F. Darra¹, G. Cantalupo¹, G. d'Orsi¹

¹ Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, UOC Neurologia, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

² UOC Neuropsichiatria Infantile, AOUI Università degli Studi di Verona

³ UOC Genetica Medica, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

Le crisi epilettiche associate ad epilessia da Sindrome da Deficienza di GLUT-1 (GLUT1-DS), seppur più frequentemente generalizzate, sono polimorfe¹. Descritta in soli sei casi l'evenienza di spasmi epilettici¹⁻³.

Tramite monitoraggio video-poligrafico (22 ore), effettuato per caratterizzare le crisi di un paziente affetto da GLUT1-DS, sono stati documentati spasmi epilettici.

Riportiamo la storia clinica di un paziente di 12 anni, con familiarità per ADHD e disabilità intellettiva. All'età di 8 anni, esordio di epilessia farmacoresistente con crisi caratterizzate da fugace aresponsività e da versione di capo, sguardo e tronco, o da revulsione dei globi oculari. Contestualmente posta indicazione a sostegno scolastico. Successiva insorgenza di episodi pluriquotidiani di caduta del capo, spesso con contestuale cedimento degli arti superiori, e talora caduta. Il monitoraggio video-poligrafico rilevava anomalie epilettiformi multifocali e sequenze di punte-onda generalizzate. Si registravano, inoltre, cluster di episodi elettro-clinici caratterizzati da una diffusa desincronizzazione del tracciato, e da ampi complessi lenti, diffusi, associati a perdita di tono sui muscoli nuchali e deltoidi. Clinicamente si assisteva a cedimento del capo e degli arti superiori, compatibili con spasmi con componente atonica. Si documentava una variante probabilmente patogenica di SLC2A1, p.Val349Met, ereditata da padre (riscontro di anomalie epilettiformi), ed una lieve ipoglicorachia.

Riportiamo il caso di un bambino con esordio di spasmi con componente atonica, all'età di 8 anni, contribuendo ad ampliare lo spettro della semeiologia delle crisi epilettiche correlabili a GLUT1-DS, al fine di agevolare un rapido inquadramento diagnostico anche nelle presentazioni cliniche atipiche.

Bibliografia

1. Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, Natarajan A, Yang H, De Vivo DC. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia*. 2012 Sep;53(9):1503-10. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03592.x. Epub 2012 Jul 19. PMID: 22812641.
2. Vykuntaraju KN, Bhat S, Sanjay KS, Govindaraju M. Symptomatic west syndrome secondary to glucose transporter-1 (GLUT1) deficiency with complete response to 4:1 ketogenic diet. *Indian J Pediatr*. 2014 Sep;81(9):934-6. doi: 10.1007/s12098-013-1044-5. Epub 2013 Apr 19. PMID: 23604616.
3. Lee HH, Hur YJ. Glucose transport 1 deficiency presenting as infantile spasms with a mutation identified in exon 9 of SLC2A1. *Korean J Pediatr*. 2016 Nov;59(Suppl 1): S29-S31. doi: 10.3345/kjp.2016.59.11. S29. Epub 2016 Nov 30. PMID: 28018440; PMCID: PMC517706.

Un caso di deficit di succinico semialdeide deidrogenasi: storia naturale della malattia in età adulta

M. Russo¹, F. Peluso², B. Castellotti³, J. Rossi¹, L. Bonacini⁴, F. Valzania¹, R. Rizzi¹

¹ Dipartimento Neuromotorio e Riabilitativo, SC di Neurologia ASMN - AUSL IRCCS, Reggio Emilia

² Dipartimento Materno Infantile, SC di Genetica Medica ASMN - AUSL IRCCS, Reggio Emilia

³ SC Servizio di Medicina di Laboratorio, Genetica Medica e Neurogenetica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

⁴ Dipartimento Diagnostica per Immagini e Medicina di Laboratorio, SSD di Neuroradiologia ASMN - AUSL IRCCS, Reggio Emilia

Il deficit di succinico semialdeide deidrogenasi (SSADH-D) è un disturbo monogenico ultrararo del metabolismo dell'acido γ -aminobutirrico (GABA), che spesso viene diagnosticato in età infantile, pertanto le conoscenze sulla sua storia naturale in età adulta sono limitate¹. Ragazzo ucraino di 35 anni, senza familiarità per malattie neurologiche. Ipotonia e ritardo psicomotorio dalla nascita. Scarso sviluppo del linguaggio. Nel 2005 (17 anni) prima crisi tonico-clonica generalizzata (TCG). L'EEG mostrava onde lente temporali sn e la RM encefalo un allargamento del corno temporale sn. Introdotti carbamazepina e poi clonazepam con buon controllo delle crisi. Dal 2020 peggioramento della frequenza delle crisi, divenute circa mensili, e comparsa di tremore diffuso e comportamenti compulsivi. Le crisi, di tipo TCG, si presentano in cluster e sono spesso scatenate da eventi intercorrenti. Nel febbraio 2023 ricovero per puntualizzazione diagnostico-terapeutica. Il monitoraggio EEG ha mostrato prevalenza di quota lenta a sede emisferica sn ed anomalie epilettiformi diffuse favorite dal sonno in rdf rallentato di banda theta, bilateralmente reagente. Alla RM encefalo sfumata alterazione del segnale iperintensa nelle sequenze a TR lungo, bilaterale e simmetrica, a livello dei nuclei pallidi. Allo studio genetico (pannello NGS per epilessia) riscontrata variante patogenetica in forma omozigote nel gene ALDH5A1: c.1265G>A; p Gly422Asp, che ha portato alla diagnosi di SSADH-D. Proposto studio di segregazione della variante nella madre (padre deceduto). Dal punto di vista terapeutico, aggiunto fenobarbital. Si tratta di un caso di SSADH-D diagnosticato in fase adulta che conferma il decorso ingravescente dell'epilessia in questi pazienti, suggerendo una progressione negli anni dell'ipereccitabilità.

Bibliografia

1. Lapalme-Remis S, Lewis EC, De Meulemeester C, Chakraborty P, Gibson KM, Torres C, Guberman A, Salomons GS, Jakobs C, Ali-Ridha A, Parviz M, Pearl PL. Natural history of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency through adulthood. *Neurology*. 2015 Sep 8; 85(10):861-5.
2. Tokatly Latzer I, Bertoldi M, DiBacco ML, Arning E, Tsuboyama M, MacMullin P, Sachee D, Rotenberg A, Lee HHC, Aygun D, Opladen T, Jeltsch K, García-Cazorla Á, Rouillet JB, Gibson KM, Pearl PL. The presence and severity of epilepsy coincide with reduced γ -aminobutyrate and cortical excitatory markers in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Epilepsia*. 2023 Jun;64(6):1516-1526.

Epilessia temporale farmaco-resistente in paziente con duplicazione parziale del braccio corto del cromosoma X e del braccio lungo del cromosoma 17

V. Sarro, S. Avventura, M. Di Giovanni, A. Volzone, F. Murano, R. Mazzeo, F. D'Ascoli, M. Famiglietti, M. Carpentieri, P. Penza, P. Barone

Ambulatorio Epilessia, UOC Clinica Neurologica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno

L'epilessia del lobo temporale mesiale, comprende un gruppo eterogeneo di condizioni e la sclerosi mesiale ne rappresenta una quota significativa. Negli ultimi vent'anni sono emerse prove crescenti dell'importante influenza dei fattori genetici e familiari [1]. Mutazioni del cromosoma X e del cromosoma 17 sono state correlate all'epilettogenesi e al ritardo dello sviluppo psicomotorio [2] [3]. Obiettivo è descrivere una nuova potenziale associazione tra TLE farmacoresistente e mutazioni in Xp e 17q. Donna di 23 anni con storia di ritardo psichico e ridotta crescita staturale. Menarca a 13 anni. Storia esordita con crisi a 11 anni caratterizzate da alterazioni del contatto e deviazione tonica di capo e sguardo a sinistra precedute da aura epigastrica ascendente e panico. Al colloquio, la storia familiare e l'anamnesi remota della paziente risultava non contributiva. L'esame obiettivo neurologico era nella norma ad eccezione di modesto ritardo intellettivo con note ansioso-depressive. L'EEG rivelava anomalie epilettiche isolate o in brevi sequenze a sede bitemporale asincrona. Alla RM si repertava sclerosi temporo-mesiale ed amigdaloidea destra. L'analisi genetica di routine mostrava duplicazione parziale del braccio corto del cromosoma X e del braccio lungo del cromosoma 17. L'introduzione di Brivaracetam 200 mg/die in associazione ad Oxcarbazepina 1500 mg/die, si correlava a riduzione degli episodi critici. Sulla scorta dell'associazione osservata nella nostra paziente ci proponiamo di investigare ulteriormente la presenza di eventuali geni o mutazioni, nell'ambito delle regioni cromosomiche del braccio corto del cromosoma X e del braccio lungo del cromosoma 17, che possano essere associate a sclerosi mesiale ed epilessia.

Bibliografia

1. Su-Kyeong Hwang, Shinichi Hirose, *Genetics of temporal lobe epilepsies*, *Brain & Development* 34 (2012) 609–616
2. Suman Bhandary, Kripamoy Aguan *Pyruvate dehydrogenase complex deficiency and its relationship with epilepsy frequency--An overview*, *Epilepsy Res.* 2015 Oct;116:40-52.
3. Brigitte Ricard-Mousnier 1, Sylvie N'Guyen, Frédéric Dubas, François Pouplard, Agnès Guichet, *Ring chromosome 17 epilepsy may resemble that of ring chromosome 20 syndrome*, *Epileptic Disord.* 2007 Sep;9(3):327-31. doi: 10.1684/epd.2007.0121.

Mutazione STXBP1 ed encefalopatia epilettica ad esordio precoce: un caso clinico

V. Savarino¹, L. Patti¹, M. Quartana¹, R. Pitino², D. Buffa², A. Calò², G. Santangelo²

¹ Department of Sciences for Health Promotion and Mother and Child Care "G. D'Alessandro", University of Palermo

² Presidio Ospedaliero ARNAS Civico Di Cristina Benfratelli, Department of Neuropsychiatry of Child and Adolescence, Palermo

Nelle forme di encefalopatia epilettica ad esordio precoce può essere utile la metodica di Next Generation Sequencing per la ricerca di rare forme di epilessia e per migliorare l'outcome clinico. Riportiamo il caso clinico di una bimba di 17 mesi, che ha manifestato nei primi giorni di vita episodi critici.

La paziente è nata da gravidanza decorsa con sospetto di toxoplasmosi al 1°trimestre, diabete gestazionale e ipertensione. Il parto è avvenuto con taglio cesareo per presentazione podalica. L'adattamento alla vita extrauterina è stato buono, tuttavia in terza giornata di vita si è verificato il primo episodio critico all'addormentamento caratterizzato da: fissità dello sguardo, deviazione verso sinistra dell'occhio destro, ipertono, clonie alla mano e alla gamba destra, cianosi. Gli episodi critici tendevano a ripetersi con una frequenza di 7-8 al giorno e avevano una durata superiore a 10sec. L'esame obiettivo neurologico era nella norma. La piccola è stata pertanto ricoverata in UTIN in cui è stata introdotta terapia con Fenobarbital e successivamente è stata presa in carico dalla nostra U.O. La paziente presenta un ritardo dello sviluppo psicomotorio, ipotono assiale, aggancio visivo incostante.

Sono stati condotti esami ematochimici di routine e metabolici, RMN Encefalo per escludere possibili cause organiche, ed EEG. L'esame EEG-grafico in sonno mostra adeguata attività di base, sequenze di onde lente nelle regioni parieto-occipitali destre, grafoelementi tipo punte onda in regione centro anteriore destra con tendenza alla diffusione controlaterale. È stata sottoposta anche a valutazione genetica per la presenza di familiarità in linea paterna per epilessia. Lo studio genetico ha previsto il sequenziamento del DNA estratto da sangue periferico con la tecnica Next Generation Sequencing. I risultati hanno riportato la variante c.2496C>G del gene SCN9A di origine paterna di significato incerto e la variante c.326-2A>T in eterozigosi del gene STXBP1, localizzato nel braccio lungo del cromosoma 9, associata ad Encefalopatia Epilettica infantile precoce tipo 4. La mutazione risulta essere de novo ed ha trasmissione autosomica dominante. La bimba pratica terapia con acido valproico, sono invece in dismissione levetiracetam e fenobarbital.

Ci siamo soffermati a riflettere su quale valore dare alla diagnosi genetica in termini prognostici e in chiave evolutiva quando l'espressività clinica è benigna.

Bibliografia

1. Genotype and phenotype spectrum of 10 children with STXBP1 gene-related encephalopathy and epilepsy Meng Dong[†], Tianyu Zhang[†], Ruimei Hu, Meng Li, Guan Wang and Xinjie Liu Department of Pediatrics, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan, China
2. Mutation in the STXBP1 Gene Associated with Early Onset West Syndrome: A Case Report and Literature Review Kanako Takeda 1,2, *, Yusaku Miyamoto 1,2, Hisako Yamamoto 1,2, Toshiyuki Iwasaki 1,2, Noriko Sumitomo 3, Eri Takeshita 3, Atsushi Ishii 4, Shinichi Hirose 5 and Naoki Shimizu 2
3. STXBP1 Encephalopathy with EpilepsySynonyms: Early-Infantile Epileptic Encephalopathy 4 (EIEE4), STXBP1 Epileptic Encephalopathy, STXBP1-Related Developmental and Epileptic Encephalopathy (STXBP1-DEE) Saadet Mercimek-Andrews

Sindrome di Lennox-Gastaut in paziente con mutazione de novo di TUBB2A

N. Simeone¹, M. Rubino¹, M. Iacomino², C. Cuccurullo³, L. Bilo¹, A. Accogli⁴, A. Coppola¹

¹ U.O.S.D. Centro per l'Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontomastologiche, Università Federico II, Napoli

² UOC Genetica Medica, IRCCS Giannina Gaslini, Genoa

³ UOC Neurologia, Ospedale del Mare, Napoli

⁴ Division of Medical Genetics, Department of Specialized Medicine, McGill University, Montreal, QC, Canada

Il gene TUBB2A (6p25.2) codifica per la beta-tubulina, componente fondamentale dei microtubuli, con ruolo chiave nella regolazione della proliferazione, migrazione e differenziazione neuronale dello sviluppo corticale. Presentiamo un paziente con mutazione de novo in TUBB2A con encefalopatia epilettica e dello sviluppo associata a ipoplasia dello splenio del corpo calloso e del tronco encefalico. V-EEG, Whole-exome-sequencing.

M., 16 anni, grave ritardo psicomotorio, tetraipotonia, tetraipostenia, mutacico. Esordio di crisi TCG ad un anno. Attualmente presenta crisi toniche e miocloniche plurigiornaliere in sonno, crisi autonome senza consapevolezza, con flushing facciale e pianto, plurisettimanali e crisi tonico-cloniche generalizzate mensili. V-EEG caratterizzato da attività di fondo desincronizzata e da un'abbondante attività epilettiforme attivata dal sonno: complessi punta-onda a 2 Hz ad espressione diffusa e da bursts di polipunte generalizzate ad ampio voltaggio, GPFA, a circa 11 Hz. Alla RM encefalo (4 anni) evidenza di ipoplasia dello splenio del corpo calloso e del tronco encefalico e ventricolomegalia. Attualmente in polifarmacoterapia con VPA, FLB, TPM, CLB e CBD. Al sequenziamento NGS mutazione de novo del gene TUBB2A c1172G>A, patogena. Il fenotipo clinico risulta in parte sovrapponibile ai casi descritti in letteratura relativamente al quadro neurologico e al ritardo psicomotorio associato a mancata acquisizione del linguaggio. Non sono stati mai descritti pazienti con crisi autonome. Mutazioni del gene TUBB2A sono associate a quadri eterogenei di malformazioni cerebrali, senza una chiara correlazione genotipo-fenotipo anche tra variabili genetiche ricorrenti. Pertanto la descrizione di altri casi di pazienti con mutazione di TUBB2A potrebbe aiutare a delineare le correlazioni genotipo-fenotipo.

Bibliografia

1. Stefanie Brock et al. (2020) Defining the phenotypical spectrum associated with variants in TUBB2A
2. Thomas D. Cushion et al. (2014) De Novo Mutations in the Beta-Tubulin Gene TUBB2A Cause Simplified Gyrus Patterning and Infantile-Onset Epilepsy
3. Lindsey Schmidt et al. (2021) Expanding the Phenotype of TUBB2A-Related Tubulinopathy: Three Cases of a Novel, Heterozygous TUBB2A Pathogenic Variant p. Gly98Arg

Epilessia in gemelle omozigoti con Sindrome di Rett: stessa mutazione, diverso fenotipo

D. Simonetta¹, S. Boeri², M. Piaia¹, S. Russo³, V. Alari³, L. Nobili^{1,2}, G. Prato¹

¹ Unità di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

² Dipartimento di Neuroscienze, oftalmologia, riabilitazione, genetica salute materna ed infantile. (DINOEMI) Università di Genova

³ Laboratorio di Ricerca Sperimentale di Citogenetica e Genetica Molecolare, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

La sindrome di Rett (RTT) è una rara patologia dello sviluppo neurologico, associata, nella forma classica, prevalentemente a mutazioni del gene MeCP2. L'epilessia, spesso farmacoresistente, è presente nell'80% dei casi. Descriviamo il caso di due gemelle monozigoti (A e B) con RTT data dalla variante de novo p.Thr158Met del gene MeCP2, quindi con identica mutazione ma diverso fenotipo clinico. Per meglio comprendere questo fenomeno è stato studiato il differente grado di metilazione del DNA^{1,2}.

Sono state effettuate valutazioni cliniche, scale RARS, video-EEG seriate e studio della metilazione.

L'esordio dell'epilessia è avvenuto per entrambe all'età di 4 anni con episodi generalizzati motori. Successivamente, A ha sviluppato una epilessia farmacoresistente con episodi focali e generalizzati motori plurigiornalieri, nonostante la terapia (CBZ e PB), associata ad un quadro EEG con anomalie epilettiformi multifocali. B ha mostrato un quadro più lieve con buon controllo delle crisi in monoterapia (CBZ) ed un quadro EEG con una attività scarsamente modulata ma privo di anomalie. Il diverso grado di severità clinica viene confermato dalla scala RARS: 88 punti per A (elevata) e 80.5 per B (media). Dalle indagini genetiche è emerso un pattern di inattivazione del cromosoma X borderline in entrambe con una maggior espressione dell'allele wild-type nel sangue^{2, 3}.

Si ipotizza che questo riscontro possa rappresentare un meccanismo protettivo, poiché l'espressione dell'allele mutato in tutto l'organismo risulterebbe troppo devastante. Le differenze fenotipiche potrebbero essere spiegate da altri meccanismi, per confermare questa ipotesi saranno necessarie ulteriori indagini genetiche^{2, 3}.

Bibliografia

1. Jeffrey L. Neul, Walter E. Kaufmann, Daniel G. Glaze, John Christodoulou, Angus J. Clarke, Nadia Bahi-Buisson, Helen Leonard, et al. 2010. «Rett Syndrome: Revised Diagnostic Criteria and Nomenclature». *Annals of Neurology* 68 (6): 944–50. <https://doi.org/10.1002/ana.22124>
2. Kunio, Miyake, Chunshu Yang, Yohei Minakuchi, Kenta Otori, Masaki Soutome, Takae Hirasawa, Yasuhiro Kazuki, et al. 2013. «Comparison of Genomic and Epigenomic Expression in Monozygotic Twins Discordant for Rett Syndrome». A cura di Nicoletta Landsberger. *PLoS ONE* 8 (6): e66729. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066729>
3. Xiol, Clara, Silvia Vidal, Ainhoa Pascual-Alonso, Laura Blasco, Núria Brandi, Paola Pacheco, Edgar Gerotina, et al. 2019. «X Chromosome Inactivation Does Not Necessarily Determine the Severity of the Phenotype in Rett Syndrome Patients». *Scientific Reports* 9 (1): 11983. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48385-w>

Epilessie ed encefalopatie epilettiche e dello sviluppo con esordio nei primi tre anni di vita: uno studio retrospettivo multicentrico

C. Spagnoli¹, B. Cavirani², S.G. Caraffi³, A. Cavalli¹, C.A. Cesaroni¹, G. Cutillo⁴, V. De Giorgis^{5,6}, D. Frattini¹, G.B. Marchetti⁷, S. Masnada⁴, A. Peron^{8,9,10}, S. Rizzi¹, C. Varesio^{5,6}, L. Spaccini¹¹, A. Vignoli^{12,13}, M. P. Canevini^{12,13}, P. Veggiotti^{4,14}, L. Garavelli³, C. Fusco¹

¹ Struttura complessa di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Materno-Infantile, Presidio Ospedaliero Provinciale Santa Maria Nuova, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia

² Unità di Neuropsichiatria Infantile, Azienda USL di Parma.

³ Struttura complessa di Genetica Medica, Presidio Ospedaliero Provinciale Santa Maria Nuova, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia

⁴ Unità di Neurologia Pediatrica, Dipartimento di Neurologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico V. Buzzi, Milano

⁵ Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia

⁶ Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, Fondazione-IRCCS Mondino, ERN-Epicare, Pavia

⁷ Unità di Genetica Medica, Dipartimento Materno-Infantile, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

⁸ Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Meyer-IRCCS, Firenze

⁹ Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi di Firenze

¹⁰ Genetica Medica, ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Milano

¹¹ Unità di Genetica Clinica, Dipartimento Ostetrico-Ginecologico, Ospedale Pediatrico V. Buzzi, Università di Milano

¹² Unità di neuropsichiatria Infantile, Centro per l'Epilessia, ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Milano

¹³ Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Milano

¹⁴ Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università di Milano

Le epilessie ed encefalopatie epilettiche e dello sviluppo (DEE) ad eziologia genetica vengono diagnosticate in maniera crescente, soprattutto se ad esordio precoce¹. Questo lavoro mira a descrivere il fenotipo elettroclinico, neurologico e di neurosviluppo, nonché le caratteristiche genetiche di una coorte di individui diagnosticati presso quattro Centri italiani (Centro Epilessia, Ospedale Universitario S. Paolo, Milano; S.C. di Neuropsichiatria Infantile, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia; Unità di neurologia Pediatrica, Ospedale pediatrico V. Buzzi, Milano; Unità di Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Mondino-IRCCS, Pavia).

Rivalutazione retrospettiva dei dati clinici, neurofisiologici, di neuroimaging, genetici e prognostici di individui con esordio di epilessia entro i tre anni e causa genetica nota. Di 168 pazienti seguiti mediamente per 14.75 anni (range: 0-56), 149 (88.6%) sono portatori di una variante verosimilmente patogenetica o patogenetica, 19 (11.4%) di una VUS. 104 presentano un disordine monogenico e 45 una CNV o cromosomopatia. Il singolo gruppo più numeroso fra le forme monogeniche è rappresentato dalle canalopatie (34.6%). Abbiamo evidenziato crisi generalizzate nel 37.5% delle forme monogeniche (62% nelle CNV/cromosomopatie). Le crisi sono farmacoresistenti nel 52% dei pazienti con forme monogeniche (42% nelle CNV/cromosomopatie). Fra gli individui con condizioni monogeniche, il 54% ha una DEE (38% nelle CNV/cromosomopatie). I fenotipi neurologici complessi sono comuni, con significativa frequenza di comorbidità (disturbi del movimento, disturbi del neurosviluppo, disturbi psichiatrici/alterazioni comportamentali). Abbiamo evidenziato un ampio spettro fenotipico e genetico, con alta proporzione di fenotipi neurologici e neuropsichiatrici complessi². Le condizioni monogeniche si associano più frequentemente a DEE³.

Bibliografia

1. De Wachter, M.; Schoonjans, A.S.; Weckhuysen, S.; Van Schil, K.; Löfgren, A.; Meuwissen, M.; Jansen, A.; Ceulemans, B. *From diagnosis to treatment in genetic epilepsies: Implementation of precision medicine in real-world clinical practice.* *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2023, 48, 46–60.
2. Ho, N.T.; Kroner, B.; Grinspan, Z.; Fureman, B.; Farrell, K.; Zhang, J.; Buelow, J.; Hesdorffer, D.C.; Rare Epilepsy Network Steering Committee. *Comorbidities of Rare Epilepsies: Results from the Rare Epilepsy Network.* *J. Pediatr.* 2018, 203, 249–258.e5.
3. Coppola A., Cellini E., Stamberger H., Saarentaus E., Cetica V., Lal D., Djémié T., Bartnik-Glaska M., Ceulemans B., Helen Cross J., et al. *Diagnostic implications of genetic copy number variation in epilepsy plus.* *Epilepsia.* 2019; 60:689–706. doi: 10.1111/epi.14683.

Crisi epilettiche notturne associate ad enuresi in un paziente affetto da Malattia di Alexander ad esordio giovanile

A. Volzone¹, V. Canoro¹, A. Liguori¹, A. D'Amico², M. Tepedino¹, C. Di Blasi¹, F. Murano¹, R. Mazzeo¹, F. D'Ascoli¹, M. Famiglietti¹, P. Barone¹, P. Penza¹

¹ Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno

² Dipartimento di Neuroradiologia, Casa di Cura Tortorella Spa, Salerno

La Malattia di Alexander (AxD) è una rara astrocitopatia causata da mutazioni autosomico-dominanti del gene GFAP. L'esordio clinico può collocarsi in un ampio range di età e spesso include crisi epilettiche dalla fenomenologia eterogenea [1].

Uomo di 18 anni con storia di "risvegli notturni agitati" associati ad enuresi e difficoltà di eloquio e respirazione dall'età di 11 anni. Al colloquio, la storia familiare e l'anamnesi remota del paziente risultavano non contributive. L'esame obiettivo evidenziava una sindrome atasso-spastica con dismetria segmentale, incertezza nella marcia in tandem, frammentazione degli smooth pursuit, nistagmo bilaterale, mioclono del velopendolo, iper-reflessia osteo-tendinea e clono del piede simmetrico. Dopo privazione di sonno, l'EEG rivelava attività epilettiforme diffusa con massima espressione sulle aree frontali. Alla RM: estesa leucoencefalopatia con atrofia del bulbo e del tratto cervicale del midollo spinale (tadpole-sign) e presenza di "ghirlande" ventricolari, reperti radiologici frequenti in AxD [2].

L'analisi genetica confermava il sospetto diagnostico con riscontro di mutazione GFAP c.1246C>T in eterozigosi. L'introduzione di Levetiracetam fino a 1500 mg/die si associava a riduzione degli episodi enuretici. Sebbene un legame tra enuresi notturna ed epilessia sia stato precedentemente proposto e mai del tutto confermato [3], questo costituisce il primo caso in cui tale ipotesi è sollevata nel contesto di una leucodistrofia.

Bibliografia

1. Zhang J, Ban T, Zhou L, Ji H, Yan H, Shi Z, Cao B, Jiang Y, Wang J, Wu Y. Epilepsy in children with leukodystrophies. *J Neurol*. 2020 Sep;267(9):2612-2618. doi: 10.1007/s00415-020-09889-y. Epub 2020 May 9. PMID: 32388833.
2. van der Knaap MS, Ramesh V, Schiffmann R, Blaser S, Kyllerman M, Gholkar A, Ellison DW, van der Voorn JP, van Dooren SJ, Jakobs C, Barkhof F, Salomons GS. Alexander disease: ventricular garlands and abnormalities of the medulla and spinal cord. *Neurology*. 2006 Feb 28;66(4):494-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000198770.80743.37. PMID: 16505300.
3. TAKAYASU H, SATO S, HIROKAWA I, SHIBUYA M. Electroencephalographic findings in 140 enuretic patients. *Urol Int*. 1963; 15:171-90. doi: 10.1159/000279010. PMID: 13984624.

Poster

MEDICINA DI PRECISIONE IN EPILETTOLOGIA: FARMACI, CHIRURGIA E TERAPIA GENICA

Monitoraggio terapeutico dei farmaci anticrisi mediante dispositivi qDBS

M. Soldà², C. Cellerini¹, A. Caravelli², E. Esposito^{2,3}, L. Vignatelli², F. Bisulli^{1,2}, J. Fiori³,
L. Licchetta²

¹ Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

² IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Full Member of the European Reference Network for Rare and Complex Epilepsies (EpiCARE), Bologna

³ Dipartimento di Chimica "Giacomo Ciamician", Università di Bologna

Il monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM) è essenziale per ottimizzare la terapia farmacologica dei farmaci anticrisi (ASMs) nelle persone con epilessia (PWE). Tuttavia, il tradizionale metodo di campionamento attraverso il prelievo venoso può risultare complesso, richiedere personale specializzato ed essere difficoltoso in pazienti poco collaborativi. Metodi alternativi basati sul microcampionamento, tra cui il qDBS (quantitative dried blood spot), permettono di superare le limitazioni degli approcci esistenti^{1,2}. Abbiamo condotto la validazione tecnica del metodo di estrazione dei ASMs utilizzando il qDBS (10 µL), seguendo le linee guida EMA³. Sono stati analizzati carbamazepina, lacosamide, levetiracetam e lamotrigina mediante cromatografia liquida e spettrometria di massa tandem testando diverse condizioni per l'estrazione degli ASMs. I risultati, in termini di concentrazioni di ASMs, sono stati confrontati con i dosaggi plasmatici ottenuti da prelievo venoso. Il metodo sviluppato ha mostrato precisione e accuratezza entro i limiti accettabili nell'intervallo di calibrazione per tutti gli ASMs ($\leq 15\%$), con recupero $>85\%$ ed effetto matrice $<10\%$. La stabilità degli ASMs nei qDBS è stata valutata e confermata a 7, 14 e 30 giorni di conservazione a temperatura ambiente e -20°C . Abbiamo analizzato il rapporto tra le concentrazioni degli ASMs nel qDBS e nel sangue venoso mediante analisi Bland-Altman e regressione Passing-Bablok. Abbiamo sviluppato un metodo per la quantificazione degli ASMs utilizzando il qDBS secondo le linee guida EMA. Ulteriori approfondimenti sono necessari per confermare l'efficacia e la praticità di questo microcampionamento in contesti clinici reali e per valutarne l'applicabilità su un più ampio spettro di ASMs.

Bibliografia

1. Cellerini C, Belotti LMB, Mohamed S, Soldà M, Esposito E, Bisulli F, Mostacci B, Vignatelli L, Tinuper P, Contin M, Licchetta L; Tele-Epic study group: Elisa Baldin, Raschi Emanuel, Marina Trivisano, Lidia Di Vito, Lorenzo Ferri, Cristina Filosomi, Nicola Specchio, Federico Vigeveno, Eleonora Matteo. Fingerprick volumetric absorptive microsampling for therapeutic drug monitoring of antiepileptic medications: Reliability and real-life feasibility in epilepsy patients. *J Pharm Biomed Anal.* 2024 Feb 21; 242:116065. doi: 10.1016/j.jpba.2024.116065. Epub ahead of print. PMID: 38401349.
2. Licchetta L, Trivisano M, Baldin E, Mohamed S, Raschi E, Mostacci B, Zenesini C, Contin M, Vigeveno F, Bisulli F, Tinuper P, Vignatelli L. TELEmedicine for EPilepsy Care (TELE-EPIC): protocol of a randomised, open controlled non-inferiority clinical trial. *BMJ Open.* 2021 Dec 3;11(12): e053980.
3. Agency EM. European Medicines Agency guideline on bioanalytical method validation. *Bioanalysis.* 2012;4(8):865–8.

Efficacia e tollerabilità del cannabidiolo nel trattamento dell'epilessia farmacoresistente secondaria a sclerosi tuberosa: casistica del Centro Regionale Epilessia dell'ospedale San Paolo

P. Cipullo², S. Fontona², F. La Briola¹, E. Ricci¹, V. Chiesa¹, M.P. Canevini¹

¹ Centro Regionale Epilessia ASST- Santi Paolo e Carlo

² Università statale di Milano

La sclerosi tuberosa è spesso associata a epilessia farmacoresistente, con poche opzioni terapeutiche efficaci. Questo studio si propone di valutare l'efficacia e la tollerabilità del cannabidiolo in pazienti affetti da questa condizione.

Sono stati selezionati i pazienti con epilessia farmacoresistente associata a sclerosi tuberosa, seguiti presso il Centro Regionale Epilessia dell'ospedale San Paolo, trattati con cannabidiolo. Sono stati prese in considerazione le seguenti variabili: tipo di crisi, trattamento concomitante, presenza di disturbo dello spettro autistico, disabilità inellettiva e eventuali interventi neurochirurgici annessi alla patologia di base.

Sono stati identificati 9 pazienti, 5 maschi e 4 femmine, di età compresa tra 9 e 42 anni. Il trattamento con cannabidiolo ha determinato nella maggior parte dei pazienti una riduzione nella frequenza e severità delle crisi epilettiche. Si sono verificati sporadici effetti avversi gastroenterici e, in particolare in soggetti con disturbo dello spettro autistico, effetti collaterali di tipo comportamentale; che talvolta hanno portato all'interruzione del trattamento.

Il cannabidiolo si è dimostrato efficace e ben tollerato nel trattamento dell'epilessia farmacoresistente associata a sclerosi tuberosa; tuttavia in soggetti con disturbo dello spettro autistico è stata osservata un'apparente correlazione con un peggioramento dei disturbi comportamentali. Tale riscontro andrà verificato con ulteriori studi clinici rivolti a questa sottopopolazione di pazienti.

Bibliografia

1. Epidyolex RCP.
2. Striano P et al. Use of Epidyolex® in patients with Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome, within an early access program (EAP). CASE REPORTS Collections. 2020, n.4: 3-5.
3. Thiele EA et al. Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex. An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2022 Feb;63(2):426-439.

Riposizionamento farmacologico nella Malattia di Lafora: studio di un trattamento pilota con empagliflozin

G. d'Orsi¹, P. Imbrici², A. Liantonio², D. Trisciuzzi², N. Gambacorta³, C.D. Altomare², M.T. Di Claudio¹, F. Bisulli⁴, M. Carella³, **gruppo di studio DEFEAT**

¹ Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, UOC Neurologia, Fondazione IRCCS - Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

² Dipartimento di Farmacia - Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari

³ Fondazione IRCCS - Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

⁴ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Valutare l'effetto dell'empagliflozin, farmaco antidiabetico inibitore del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), nella malattia di Lafora (LD) alla luce del potenziale di riposizionamento supportato da analisi in silico e da dati della letteratura scientifica¹.

Sono state reclutate tre persone con LD, stadio intermedio, per un trattamento pilota di 6 mesi con empagliflozin 10 mg/die, valutando a 3 e 6 mesi l'eventuale progressione dei sintomi neurologici attraverso i seguenti parametri clinici e strumentali: Epilessia: variazione frequenza delle crisi tonico-cloniche generalizzate; EEG: variazione attività di fondo posteriore e frequenza anomalie epilettiformi.

Funzioni cognitive: variazioni tests neuropsicologici; FDG-PET cerebrale: variazione aree ipometabolismo cerebrale. Funzioni motorie: variazioni tests funzioni motorie, scale per atassia, scale per mioclono.

Funzioni globali e autonomia: variazioni scale per LD (LPDS e LESS); ADL e IADL; Indice Barthel; scale di impressione clinica globale.

Inoltre, mediante studi in silico e in vitro si valuterà l'effetto di empagliflozin su bersagli cerebrali coinvolti nel metabolismo del glucosio, utilizzando anche saggi biochimici e tecniche di immunoistochimica per la quantificazione di glucosio, glicogeno e dei corpi di Lafora.

A distanza di 45 giorni dall'inizio del protocollo, non vengono segnalati effetti collaterali da empagliflozin a fronte di una stazionarietà dei parametri elettro-clinici dell'epilessia e delle funzioni cognitive-motorie.

Nonostante un limitato follow-up, l'empagliflozin sembra essere un buon candidato come farmaco da riposizionare nella LD, con il vantaggio di ridurre i tempi e i costi di sviluppo farmaceutico e un immediato accesso alla cura.

Bibliografia

1. Imbrici P, d'Orsi G, Carella M, Nicolotti O, De Luca A, Altomare C, Liantonio A. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: A potential novel treatment for Lafora disease? *Pharmacol Res*, 2024 Jan;199:107012.

Miglustat per il trattamento della Ceroidolipofusinosi di tipo 3: uno studio in aperto

N. Pietrafusa, S. Cappelletti, M. Trivisano, C. Calabrese, N. Specchio

U.O.C. di Neurologia dell'Epilessia e Disturbi del Movimento, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

La ceroidolipofusinosi di tipo 3 (CLN3) è una patologia neurodegenerativa per la quale non sono disponibili trattamenti efficaci. Con questo studio open-label, abbiamo valutato l'efficacia del Miglustat nei pazienti affetti da malattia di CLN3.

Tutti i partecipanti hanno ricevuto una dose giornaliera di 600 mg per un periodo minimo di 156 settimane. L'outcome primario ha misurato il tempo fino a una diminuzione di 2,86 punti nel punteggio della scala unificata di valutazione della malattia di Batten (UBDRS) - sottoscala di compromissione fisica, confrontato con un modello predittivo basato su 82 controlli storici di CLN3. L'outcome secondario ha misurato la differenza nei punteggi UBDRS – sottoscala valutazioni delle crisi epilettiche, tra il basale e l'ultima visita di follow-up (LFV). Gli eventi avversi correlati al trattamento sono stati valutati utilizzando il Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0.

Sette pazienti affetti da CLN3 hanno ricevuto Miglustat tre volte al giorno con un follow-up medio di 201,88 ($\pm 24,44$) settimane. Nessun paziente ha presentato una riduzione di 2,86 punti/anno nel punteggio motorio-linguistico UBDRS. Il tasso medio di declino nei punteggi UBDRS - sottoscala di compromissione fisica per periodo di 48 settimane è stato di $0,57 \pm 0,35$ punti nei pazienti trattati. Cinque pazienti hanno ottenuto una riduzione del $>50\%$ nella frequenza delle crisi epilettiche. Solo due pazienti hanno riportato diarrea lieve e transitoria. Questi risultati suggeriscono un potenziale beneficio terapeutico del Miglustat nel limitare la progressione della malattia di CLN3.

Bibliografia

1. Simonati A et al. *Front Neurol.* 2022; 13:811686
2. Doccini et al. *Cells* 2022; 11:1840
3. Kwon JM et al. *Neurology* 2011; 77:1801-1087

Metodo innovativo LC-MS/MS per il monitoraggio terapeutico di fenfluramina, norfenfluramina e cannabidiolo in pazienti pediatrici con epilessia

F. Pigliasco^{1†}, A. Cafaro^{1†}, S. Barco^{1}, M. Stella^{2,3}, F. Mattioli^{3,4}, A. Riva⁵, M.M. Mancardi⁶, S. Lattanzi⁸, R. Bandettini¹, P. Striano^{5,7}, G. Cangemi¹*

¹ *Chromatography and Mass Spectrometry Section, Central Laboratory of Analysis, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa,*

² *Gaslini Trial Centre, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa*

³ *Pharmacology and Toxicology Unit, Department of Internal Medicine, University of Genoa, Genoa*

⁴ *Clinical Pharmacology Unit, Ente Ospedaliero Ospedali Galliera, Genoa*

⁵ *Department of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health, University of Genoa*

⁶ *Unit of Child Neuropsychiatry, IRCCS Gaslini, Genova*

⁷ *Paediatric Neurology and Muscular Disease Unit, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa*

⁸ *Neurological Clinic, Department of Experimental and Clinical Medicine, Marche Polytechnic University, Ancona*

La fenfluramina (FFA) è un farmaco antiepilettico approvato dall'EMA, insieme al cannabidiolo (CBD), come terapia "add-on" per il trattamento delle epilessie nei pazienti affetti da sindrome di Dravet e Lennox – Gastaut dai due anni d'età. Per entrambi i farmaci sono attese interazioni farmaco cinetiche e dinamiche con i farmaci cosomministrati. L'obiettivo è sviluppare una metodica analitica per la quantificazione simultanea di FFA, norfenfluramina (nor-FFA), il suo metabolita attivo, e CBD, usando la cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS).

Il metodo si basa su una rapida estrazione organica partendo da 100 µL di plasma. La separazione cromatografica avviene attraverso una colonna UHPLC C-18 a fase inversa dopo l'aggiunta di standard interni deuterati. La quantificazione degli analiti è stata svolta mediante modalità SRM utilizzando uno spettrometro ThermoFisher TSQ Quantiva triplo quadrupolo accoppiato a un UHPLC Ultimate 3000. Il metodo è stato validato secondo le linee guida internazionali (ICH-M10) per la convalida dei metodi bioanalitici ed è stato testato su campioni reali ottenuti da pazienti pediatrici in trattamento con FFA e CBD. Sono stati arruolati tre pazienti affetti da sindrome di Dravet con età media 15 anni. Il numero medio di farmaci antiepilettici concomitanti era di due. Il metodo ha un intervallo di linearità tra 1.64-1000 ng/ml per CBD e FFA e 0.82-500 ng/mL per norFFA.

La determinazione simultanea di CBD, FFA e norFFA con LC-MS/MS si è dimostrata rapida, accurata e riproducibile e può essere di supporto per la personalizzazione delle terapie, nella valutazione delle DDI e per futuri studi di PK.

Epilessia farmacoresistente con crisi ipermotorie in sonno e comorbidità psichiatriche da mutazione del gene KCNT1: utilizzo ex-adiuvantibus della fluoxetina

C.A. Quaranta^{1,2}, M. Celario^{1,2}, F. Ferraro^{1,2}, A. Beverino^{1,2}, L. Macina^{1,2}, L. Pasc^{1,2}, G. Papalia^{1,2}, V. De Giorgis^{1,2}

¹ Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Mondino, Pavia

² Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia

Il gene KCNT1, responsabile della codifica di un canale del potassio attivato dal sodio, mostra un'ampia espressione nel sistema nervoso centrale, giocando un ruolo cruciale nella regolazione dell'eccitabilità neuronale. Lo spettro fenotipico di varianti patogenetiche a carico di KCNT1 si è notevolmente ampliato fino a includere quadri di encefalopatie epilettiche e dello sviluppo, determinando spesso forme farmacoresistenti. Recenti evidenze scientifiche indirizzano verso una terapia mirata con Quinidina o Fluoxetina nelle manifestazioni più severe.

Presentiamo il caso di una paziente di 20 anni con variante in eterozigosi p.Arg928Cys a carattere autosomico-dominante di KCNT1.

Il quadro clinico è caratterizzato da disabilità intellettiva lieve e epilessia farmaco-resistente con crisi ipermotorie in sonno, insorte all'età di 6 anni e trattate con topiramato, lacosamide, carbamazepina e cannabidiolo (pregresse terapie con clobazam e dintoina).

L'EEG mostra anomalie a tipo P e PPO sulle regioni frontali prevalenti a destra in sonno e comparsa di attività reclinante di punte di bassa ampiezza seguite da attività di PO generalizzata.

All'età di 15 anni è insorta sintomatologia ansioso-depressiva, evoluta in un quadro attuale di depressione maggiore e disturbo della personalità di tipo borderline.

L'introduzione ex-adiuvantibus di fluoxetina ha portato, dopo circa 3 mesi, a una remissione quasi completa della sintomatologia critica e una risoluzione parziale dei sintomi psichiatrici, con evidenti miglioramenti delle capacità cognitive e adattive.

Mutazioni a carico del gene KCNT1 si associano ad un fenotipo clinico altamente eterogeneo e il nostro caso espande lo spettro della patologia, evidenziando l'approccio "precision therapy" della fluoxetina.

Bibliografia

1. Bonardi CM, Heyne HO, Fiannacca M, et al. KCNT1-related epilepsies and epileptic encephalopathies: phenotypic and mutational spectrum. *Brain*. 2021;144(12):3635-3650. doi:10.1093/brain/awab219
 2. Gao, K., Lin, Z., Wen, S. & Jiang, Y. (2022). Potassium channels and epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 146, 699–707. <https://doi.org/10.1111/ane.13695>
 3. Xu D, Chen S, Yang J, Wang X, Fang Z, Li M. Precision therapy with quinidine of KCNT1-related epileptic disorders: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Dec;88(12):5096-5112. doi: 10.1111/bcp.15479. Epub 2022 Sep 20. PMID: 35940594
- Ambrosino P, Ragona F, Mosca I, Vannicola C, Canafoglia L, Solazzi R, et al. A novel KCNC1 gain-of-function variant causing developmental and epileptic encephalopathy: "Precision medicine" approach with fluoxetine. *Epilepsia*. 2023; 64: e148–e155. <https://doi.org/10.1111/epi.17656>

Valutazione a lungo termine del profilo di sicurezza di Cannabidiolo altamente purificato: analisi dei livelli plasmatici di THC

A. Riva¹, F. Pigliasco², E. Carcano¹, A. Cafaro², S. Barco², M.S. Vari³, M.M Mancardi⁴, L Nobili⁴, G. Cangemi², P. Striano^{1,3}

¹ Università di Genova, Istituto Giannina Gaslini, Genova

² Laboratorio Centrale di Analisi, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

³ Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

⁴ UO Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

Il cannabidiolo altamente purificato è un trattamento aggiuntivo per le crisi farmaco-resistenti nelle Sindromi di Dravet (SD), Lennox-Gastaut (LG) e nella Sclerosi Tuberosa (ST) (1;2). Sebbene sia privo di effetti psicotropi, alcuni studi suggeriscono un accumulo di tetraidrocannabinolo (THC) nel tessuto adiposo e cerebrale in seguito a somministrazioni ripetute (3). Abbiamo valutato i livelli plasmatici di THC a lungo termine in pazienti trattati con cannabidiolo altamente purificato.

Bambini con epilessia farmaco-resistente in trattamento add-on con Epidyolex® sono stati sottoposti a prelievo ematico basale. I livelli plasmatici di cannabidiolo altamente purificato e THC sono stati misurati utilizzando un metodo validato basato su cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa (4). 11 pazienti (età media= 14 anni) sono stati arruolati. La classificazione sindromica era SD in 7 (64%) pazienti, ST in 3 (27%) e LGS in 1 (9%) pazienti. La mediana del follow-up (FU) è stata di 1.3 anni (range, 5-52 mesi). Tutti i pazienti hanno ricevuto dosi incrementali di cannabidiolo altamente purificato e la dose media all'ultimo FU era di 12 mg/kg/die. La concentrazione plasmatica media di cannabidiolo altamente purificato all'ultimo FU era di 203.2 ug/L, mentre quella di THC era <0.2 ug/L. Nonostante dosi incrementali e somministrazioni ripetute di cannabidiolo altamente purificato i livelli plasmatici di THC sono rimasti inferiori a 0.2 ug/L, confermando l'assenza di accumulo a dosaggi terapeutici.

Bibliografia

1. Iannone L.F., Arena G., Battaglia D., et al. Results From an Italian Expanded Access Program on Cannabidiol Treatment in Highly Refractory Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *Front Neurol.* 2021 May 20; 12:673135. doi: 10.3389/fneur.2021.673135.
2. Thiele E.A., et al. long term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: An open-label extension trial. *Epilepsia.* 2022 Feb;63(2):426-439. doi: 10.1111/epi.17150.
3. Kreuz D.S., Axelrod J. Delta-9-tetrahydrocannabinol: location in body fat. *Science.* 1973 jan 26; 179(4071):391-3. doi: 10.1126/science.179.4071.391.
Pigliasco F. et al. Cannabidiol, Δ9-tetrahydrocannabinol, and metabolites in human blood by volumetric absorptive microsampling and LC-MS/MS following controlled administration in epilepsy patients. *Front Pharmacol.* 2022 Oct 24;13:1038754. doi: 10.3389/fphar.2022.1038754.eCollection 2022.

Poster

MISCELLANEA

Gestione dell'epilessia nelle primary care e attuazione dell'Intersectoral Global Action Plan in Africa sub-Sahariana

Battaglia¹⁶, M Leone^{1,2,3,4}, V.T. Tolno⁵, F.M. Corsi⁶, L. Fusi⁷, M. Tappatà⁸, B. Tchenebou⁹, L.L.F. Moussa-Labe Mayogba⁹, D. Thole¹⁰, M. Casazza¹¹, N.A. Majid¹², M. Rafael¹³, A. Scarabello⁸, G. Ceccardi¹⁴, F. Pasini¹⁵, C. Cerminara¹⁷, F. Sartucci¹⁸, G. Didato¹, L. Giani¹⁹, G. Tripodi²⁰, M. Bartolo²¹, G. Guidotti^{1,22}

¹ Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

² Società Italiana di Neurologia, Gruppo di Studio "La SIN e i paesi in via di sviluppo dell'Africa subsaariana"

³ Programma Dream, Roma

⁴ Global Health Telemedicine, Roma

⁵ Programma Dream, Blantyre, Malawi

⁶ Ospedale Internazionale Salvator Mundi, Neurologia, Roma

⁷ Ospedale Santa Anna, ASST Lariana, Como

⁸ Dipartimento di Neurologia, Ospedale Bellaria, Bologna

⁹ Programma Dream, Bangui, Repubblica Centrafricana

¹⁰ Programma Dream, Balaka, Malawi

¹¹ Global Health Telemedicine, Milano

¹² Programma Dream, Maputo, Mozambique

¹³ Programma Dream, Beira, Mozambique

¹⁴ Università di Brescia, Spedali Civili, Brescia

¹⁵ Ospedale Niguarda, Milano

¹⁶ Fondazione Policlinico Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

¹⁷ Policlinico Tor Vergata, UOC di Neuropsichiatria Infantile, Roma

¹⁸ Pisa Hospital

¹⁹ Dipartimento di Neurologia, Istituto Maugeri IRCCS, Milano

²⁰ Azienda Ospedaliera BMM, Reggio Calabria

²¹ Dipartimento di telemedicina, Ospedale San Giovanni Addolorata, Roma

²² Azienda Sanitaria Locale (ASL) Roma 1, Regione Lazio, Roma

In Africa sub-Sahariana (ASS) ci sono oltre 20 milioni di persone con epilessia (PCE), oltre l'80% non ha accesso alle cure; la carenza di neurologi è tra gli ostacoli per raggiungere gli obiettivi del WHO-Intersectoral Global Action Plan (IGAP) 2022-2031. Le PCE in ASS vengono curate, nei centri di primary care, da "non-physician clinicians" (NPCs), privi di formazione epilettologica. Presentiamo i risultati di un programma di lotta contro l'epilessia che coinvolge neurologi italiani e NPCs delle primary care in SSA. Viene illustrato il programma svolto dai centri Disease Relief through Excellent and Advanced Means (DREAM)¹ che operano dal 2002 per la cura dell'HIV, in 10 paesi sub-Sahariani, dove offrono cure integrate per varie malattie croniche, inclusa l'Epilessia¹. Il programma si sviluppa su tre ambiti: formazione, tecnologie e trattamento con farmaci anticrisi. È attivo in Repubblica Centrafricana, Malawi e Mozambico. È frutto della partnership tra programma DREAM, Società Italiana di Neurologia, Istituto Neurologico Besta, Global Health Telemedicine (GHT) e Fondazione Mariani². Dal 2021, abbiamo condotto 16 corsi di formazione in presenza per 162 operatori locali abbinati a periodi di lavoro comune. Nei centri DREAM sono stati installati 3 video-EEG^{1,2}; grazie alla piattaforma di telemedicina GHT, i clinici locali hanno inviato ai neurologi italiani 2346 richieste di teleconsulto per epilessia con 821 EEG; sono oltre 2000 le PCE seguite con regolarità. Questo programma multi-partnership offre un modello per la lotta contro l'epilessia nei paesi in via di sviluppo e contribuisce al raggiungimento degli obiettivi IGAP in ASS.

Bibliografia

1. <https://www.dream-health.org/epilepsy-and-neurology/?lang=en>
2. <https://www.neuro.it/web/procedure/contenuto.cfm?List=WsIdEvento,WsIdRisposta,WsRelease&c1=AGGCNGNEU&c2=105&c3=1>

Lo Stato Epilettico ad esordio extra-ospedaliero: barriere assistenziali ed outcome in un real-life setting

L. Bergonzini^{1,2}, A. Fetta^{1,2}, A. Dondi³, L.M. Belotti⁴, C. Gambi^{1,2}, F. Sperandeo^{1,2}, A. Boni¹, V. Gentile¹, V. Marchiani¹, T. Messina¹, A. Russo¹, M. Lanari^{2,3}, L. Vignatelli⁴, D. M. Cordelli^{1,2}

¹ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Neuropsichiatria dell'età pediatrica, Membro dell'ERN EpiCare, Bologna

² Università di Bologna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Bologna

³ IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria – Policlinico di Sant'Orsola, UO Pediatria d'Urgenza, Bologna

⁴ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna – UO Epidemiologia e Statistica

Lo Stato Epilettico (SE) è un'emergenza neurologica con elevato rischio di sequele¹. L'obiettivo dello studio è stato di valutare le barriere assistenziali^{2,3} nell'approccio diagnostico/terapeutico e gli outcome dello SE ad esordio extra-ospedaliero in età pediatrica.

Studio retrospettivo monocentrico, inclusi gli SE valutati consecutivamente tra il 2010 e il 2021 da consulenti neuropsichiatri infantili al Pronto Soccorso pediatrico (PSP) del Policlinico Sant'Orsola.

Inclusi 103 accessi per SE ad esordio extra-ospedaliero in una coorte di 75 pazienti (età mediana: 4 anni): 40 episodi risolti prima dell'accesso in PSP (27 trattati con benzodiazepine – BZD, 13 a risoluzione spontanea); 63 ancora in corso all'accesso in PSP (Ongoing-SE), tra i quali 34 non avevano ricevuto BZD in sede extra-ospedaliera. La registrazione video-EEG in PSP è stata disponibile per 32 Ongoing-SE, in 8 casi registrati è stata osservata dissociazione elettroclinica. Il ricovero in rianimazione è stato necessario in 10 casi di Ongoing-SE (in 4 casi per refrattarietà). Non sono stati registrati decessi. Sono state individuate variabili significativamente associate a differenze di gestione dello SE. Punteggi elevati allo score "Pediatric Early Warning Signs" (PEWS) sono stati associati a maggiori probabilità di ricovero in rianimazione ($p < 0.001$) e di peggioramento dello score "Pediatric Cerebral Performance Category Scale" (PCPCS) al follow-up.

lo studio esplora le barriere assistenziali nella gestione dello SE ad esordio extra-ospedaliero in età pediatrica, sottolineando l'importanza del trattamento pre-ospedaliero e della registrazione video-EEG in PSP. L'uso di score di rischio di deterioramento clinico può essere utile alla predizione di alcuni outcome.

Bibliografia

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515-23. doi: 10.1111/epi.13121. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26336950.
2. Jackson MC, Vasquez A, Ojo O, Fialkow A, Hammond S, Stredny CM, Antonetty A, Loddenkemper T. Identifying Barriers to Care in the Pediatric Acute Seizure Care Pathway. *Int J Integr Care*. 2022 Mar 31;22(1):28. doi: 10.5334/ijic.5598. PMID: 35431702; PMCID: PMC8973859.
3. Abend NS, Loddenkemper T. Pediatric status epilepticus management. *Curr Opin Pediatr*. 2014 Dec;26(6):668-74. doi: 10.1097/MOP.000000000000154. PMID: 25304961; PMCID: PMC4277681.

Gli effetti dell'epilessia sui genitori: quali fattori contribuiscono allo stress?

C. Correale¹, S. Cappelletti¹, C. Falamesca¹, N. Pietrafusa¹, I. Tondo², F. Vigeveno³, N. Specchio¹

¹ UOC Neurologia dell'Epilessia e dei Disturbi del Movimento, IRCSS Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Membro Rete EpiCARE, Roma

² Psicoterapeuta, Evolutiva Lab, Roma

³ Dipartimento di Neuroriabilitazione Pediatrica, IRCSS San Raffaele, Roma

Prendersi cura di un figlio con epilessia può incidere negativamente sulla salute dei genitori. L'assistenza a lungo termine, la malattia grave o la disabilità del bambino associati all'imprevedibilità e l'incontrollabilità dell'epilessia possono causare alti livelli di stress. Lo stress influenza i rapporti sociali e interpersonali, con ricadute sulla qualità della vita. L'obiettivo della ricerca è comprendere i fattori che contribuiscono allo stress genitoriale.

Abbiamo reclutato 150 genitori (100 F; età media 41,8 anni, range 23-67 anni, DS $\pm$ 7,89) di 119 pazienti con diagnosi di epilessia (F:50; età media: 8,7 anni, range 0.3-23.1 anni, DS $\pm$ 5.6). La durata media della malattia è di 3,2 anni (range 0-16 anni, DS $\pm$ 3,67). Ottantotto bambini presentano almeno una comorbidità. Il 42% dei genitori ha completato gli studi superiori e il 27% ha ottenuto un diploma universitario. Lo stress genitoriale è stato valutato attraverso il questionario self-report Parenting Stress Index Short Form (PSI-SF).

Abbiamo trovato una correlazione statisticamente significativa tra il punteggio totale al PSI-SF e:

i) il QI dei bambini ($p = 0.007$); ii) il livello di istruzione del genitore ($p = 0.0268$), iii) il comportamento del bambino ($p < 0.020$); e, iv) la durata dell'epilessia ($p < 0.000001$).

Prendersi cura di un bambino con epilessia può rappresentare una condizione a rischio di stress soprattutto nei casi in cui è presente una disabilità intellettiva, una comorbidità e in base alla durata della malattia. È opportuno fornire sostegno e assistenza a tutti i genitori, ma prestare particolare attenzione alle risorse psicoeducative dei caregiver al fine di promuovere strategie di supporto.

Bibliografia

1. Operto, F. F., Mazza, R., Pastorino, G. M. G., Campanozzi, S., Verrotti, A., & Coppola, G. (2019). Parental stress in a sample of children with epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 140(2), 87-92.
2. Petrini, M., Cirulli, F., D'Amore, A., Masella, R., Venerosi, A., & Venerosi, A. (2019). Health issues and informal caregiving in Europe and Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 55(1), 41-50. *Riferimenti*

Epilessia focale vs crisi parossistiche non epilettiche: uno studio actigrafico per confrontarne le differenze

M. Fernandes¹, G. Testone¹, G. Marrani¹, E. Maramieri¹, C. Lupo¹, F. Placidi^{1,2}, F. Izzi², N.B. Mercuri^{1,2}, C. Liguori^{1,2}

¹ Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma

² UOC di Neurologia, Policlinico Tor Vergata, Roma

I disturbi del sonno sono frequenti nelle persone con epilessia focale (EF) e nelle persone con crisi parossistiche non-epilettiche (PNES)^{1,2}; il presente studio si è proposto di confrontare il ciclo sonno-veglia per verificarne le differenze.

Studio osservazionale che ha incluso persone con EF, con PNES e controlli. L'actigrafia per sette giorni ed i questionari self-report hanno valutato il ritmo sonno-veglia, l'eccessiva sonnolenza diurna (Epworth sleepiness scale), la qualità del sonno (Pittsburgh Sleep Quality Index), il cronotipo (Morningness-Eveningness Questionnaire) e la sleep inertia (Sleep Inertia Questionnaire).

Sono stati inclusi 18 persone con EF (72.2% maschi, 38.94±10.32 anni), 19 persone con PNES (73.3% maschi, 46.11±18.93 anni) e 15 controlli (53.3% maschi, 53.67±17.63 anni). Il gruppo EF presenta una latenza all'addormentamento minore del gruppo PNES, ma maggiore rispetto ai controlli. Persone con EF presentano una durata maggiore di veglia infrasonno rispetto alle persone con PNES ed ai controlli. Considerando le analisi non parametriche dell'attività del ritmo circadiano, sia EF che PNES hanno una minore ampiezza relativa rispetto ai controlli. Il gruppo EF inoltre presenta un rapporto tra attività motoria diurna e notturna minore rispetto ai controlli. Sia EF che PNES riportano una peggiore qualità soggettiva del sonno, un cronotipo più serotonino, una maggiore sleep inertia rispetto ai controlli.

Questo studio ha documentato un'alterazione del sonno e una ridotta ampiezza della ritmicità circadiana in entrambi i gruppi di pazienti rispetto ai controlli. Tuttavia, le uniche differenze riscontrate tra EF e PNES sono nella latenza all'addormentamento e nella veglia infrasonno.

Bibliografia

1. van Golde EGA, Gutter T, de Weerd AW. Sleep disturbances in people with epilepsy; prevalence, impact and treatment. *Sleep Med Rev.* 2011;15(6):357-368.
2. Vanek J, Prasko J, Ociskova M, et al. Sleep Disturbances in Patients with Nonepileptic Seizures. *Nat Sci Sleep.* 2021; 13:209-218. doi: 10.2147/NSS.S289190

Caratteristiche elettroencefalografiche e di neuroimaging in una coorte di pazienti affetti da amnesia globale transitoria

C. Ferrazzoli¹, A. Castelli¹, V. Ferrazzoli², A. Pagano¹, G. Di Mauro¹, C. Liguori¹, N.B. Mercuri¹, F. Placidi¹, F. Izzi¹

¹ Centro Epilessia, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Policlinico Roma "Tor Vergata"

² Dipartimento di neuroradiologia, Policlinico Roma "Tor Vergata"

Valutazione delle caratteristiche elettroencefalografiche e di neuroimaging in pazienti con amnesia globale transitoria (AGT).

Studio osservazionale-retrospettivo monocentrico su pazienti adulti ricoverati nel reparto di Neurologia del Policlinico Tor Vergata per AGT1 dal 2013 al 2023 sottoposti a video-EEG di 15 minuti e RMN encefalo.

Sono stati consecutivamente arruolati 69 pazienti (41 donne, età media $62,38 \pm 9,20$ anni). La durata media dell'AGT è di $5,46 \pm 6,14$ ore. Sono state riscontrate anomalie EEG (attività lenta focale, anomalie epilettiformi intercritiche-IEDs) in 47/69 (68,1%) pazienti, principalmente bilaterali ($p=0,002$). I pazienti con IEDs (34,8% del campione) sono più frequentemente donne ($p<0,05$), presentano una latenza temporale di acquisizione dell'EEG dall'esordio dell'AGT minore rispetto ai pazienti con EEG normale ($p=0,013$). La RM encefalo mostra lesioni DWI-positive nella regione ippocampale in 16/69 pazienti (23,2%), con significativa prevalenza sinistra ($p=0,007$). L'intervallo di tempo tra l'AGT e la RM encefalo è significativamente più breve nel gruppo con lesioni DWI-positive ($p<0,05$). Inoltre, non abbiamo individuato un'associazione tra la presenza di IEDs e la presenza di lesioni DWI-positive.

Lo studio conferma l'importanza del timing poiché l'intervallo di tempo tra l'AGT e le indagini diagnostiche è significativamente ridotto nei pazienti con IEDs e con lesioni DWI-positive. È stata riscontrata una dominanza sinistra delle lesioni DWI, come riportato in studi precedenti^{2 3}, ma nessuna lateralizzazione delle anomalie EEG. Inoltre, dallo studio emerge un'associazione significativa tra sesso femminile e IEDs suggerendo che le donne possano avere una differente eziologia sottostante l'AGT.

Bibliografia

1. Hodges, J.R.; Warlow, C.P. Syndromes of transient amnesia: Towards a classification. A study of 153 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1990, 53, 834–843.
2. Theodorou et al. Neuroimaging and Electroencephalographic Correlation in Patients with Transient Global Amnesia: Clinical Case Series. *Clinical EEG and Neuroscience* 2023, Vol. 54(3) 327–332
3. Arena, J.E.; Rabinstein, A.A. Transient Global Amnesia. *Mayo Clin Proc.* 2015 Feb;90(2):264-72. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.12.001

Un raffinato contrappunto: musica ed epilessia

E. Lamon¹, A. Vogrig^{1, 2}, M. Belluzzo³, L. Verriello³, M. Valente^{1, 2}, G. Pauletto³

¹ Clinical Neurology, University Hospital of Udine

² Department of Medicine (DMED), University of Udine

³ Neurology Unity, University Hospital of Udine

Il rapporto intercorrente tra musica e cervello riveste una posizione di interesse non solo nel mondo delle neuroscienze, ma anche tra i non addetti ai lavori, come dimostrato dal successo divulgativo ottenuto dal libro “Musicophilia: Tales of Music and the Brain” di O. Sacks. La musica, infatti, è attore nella nostra quotidianità. Se si considerano le persone affette da epilessia, tale rapporto diviene particolarmente complesso e bidirezionale. Lo scopo di questa review è quello di mettere in luce la relazione musica-epilessia, analizzandone le varie sfaccettature.

È stata condotta un’ampia ricerca bibliografica attraverso un’indagine esaustiva per identificare rapporti pertinenti e originali che descrivono la relazione tra musica ed epilessia. Sono state effettuate ricerche nei principali database di letteratura medica (MEDLINE, Web of Science, Cochrane Library, Scopus, EMBASE), utilizzando, in differenti combinazioni, i termini di ricerca: “epilepsy” “seizure” “epileptic” “brain” “music” “sound” “EEG”. Dalla letteratura, emerge che la musica può essere un utile alleato terapeutico sia nella modulazione delle crisi, che negli aspetti cognitivi-comportamentali dei pazienti epilettici. D’altro canto, lo studio delle crisi epilettiche relate alla musica e l’analisi della percezione musicale nei soggetti con epilessia possono fornire informazioni inerenti ai complessi circuiti coinvolti nella percezione e nell’elaborazione musicale. La relazione tra musica ed epilessia si dimostra essere complessa, non ancora del tutto compresa e meritevole di approfondimento. I pazienti con epilessia si prestano ad essere un interessante gruppo di soggetti per indagare come avviene la percezione e l’elaborazione musicale a livello cerebrale.

Bibliografia

1. Maguire, Melissa Jane. “Music and epilepsy: a critical review.” *Epilepsia* vol. 53,6 (2012): 947-61. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03523.x
2. Rafiee, M., Istasy, M., & Valiante, T. A. (2021). Music in epilepsy: Predicting the effects of the unpredictable. *Epilepsy & Behavior*, 122, 108164–108164. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108164>

Crisi sintomatiche acute e sindrome della cauda equina secondarie ad infusione intratecale di lidocaina

R. Ragone, L. Pellegrino, G. Bruschi, D. Seppi, S. Favaretto, F. Dainese

Clinica Neurologica, Azienda Ospedale-Università Padova (AOUP), Università degli studi di Padova

La lidocaina (LA) è un anestetico locale e un analgesico ampiamente utilizzato, nonché una potenziale opzione terapeutica per lo stato epilettico; tuttavia, a causa della sua neurotossicità, comporta un rischio associato di indurre crisi epilettiche recidivanti o stato epilettico. La semeiologia e il trattamento di tali crisi indotte rimangono poco conosciuti.

Descrivere la presentazione clinica, i pattern elettroencefalografici e le strategie di gestione associate alla somministrazione accidentale di LA intratecale.

Presentiamo tre casi (2 femmine di 80 e 42 anni, un maschio di 39 anni) che hanno sviluppato un'improvvisa sindrome della cauda equina associata a midriasi bilaterale, alterazione dello stato di coscienza, trisma e movimenti clonici agli arti dopo un'iniezione accidentale di LA paravertebrale per dolore lombare cronico. Tutti i pazienti sono stati intubati e sedati con necessità di ricovero nell'unità di terapia intensiva. Gli esami ematici e del liquor non hanno evidenziato anomalie significative. Gli EEG eseguiti in finestra di sedazione hanno evidenziato sporadiche anomalie epilettiformi ed in un caso pattern periodico lateralizzato. In un caso, la RMN cerebrale ha mostrato un edema citotossico ippocampale bilaterale. Gli esiti sono stati diversi: una paziente è deceduta, un'altra ha sviluppato un quadro di mild cognitive impairment, nell'altro caso c'è stata una piena restitutio ad integrum. Ad oggi, gli effetti tossici della somministrazione di lidocaina intratecale non sono chiaramente definiti. Questo lavoro può aiutare a riconoscere precocemente tali effetti per una rapida ed accurata gestione di questa rara condizione iatrogena.

Bibliografia

1. Santos GFS, Ferreira LO, Gerrits Mattos B, et al. Electrocorticographic description of the effects of anticonvulsant drugs used to treat lidocaine-induced seizures. *Brain Behav.* 2021;11(2): e01940. doi:10.1002/brb3.1940
2. Alsukhni RA, Ghoubari MS, Farfouti MT, Aboras YA. Status epilepticus following local anesthesia in a previously healthy adult. *BMC Res Notes.* 2016; 9:300. Published 2016 Jun 10. doi: 10.1186/s13104-016-2100-9

Encefalite anti-NMDA-R “mild”: crisi distoniche e importanza della FDG-PET

G.B. Rossi¹, E. Torre³, F. Melis³, N. Di Vito^{2,3}, A. Pessia^{2,3}, D. Cassano^{2,3}, A. Di Liberto¹, E. Montalenti¹, C. Bertolini¹, A. Novara¹, E. Della Sala¹, C. Gojani¹, L. Mirandola³, A. Cistaro⁴, S. Morbelli⁴, M. Zotta⁴, D. Imperiale³

¹ Centro Epilessia, S.C. Neurologia 2U, AOU Città della salute e della scienza, Università degli studi di Torino

² Centro Epilessia, S.C. Neurologia 1, ASL Città di Torino, Ospedale Maria Vittoria, Torino

³ Centro Epilessia, S.C. Neurologia 2, ASL Città di Torino, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino

⁴ Medicina Nucleare, Alliance Medical Diagnostic Imaging Ltd, Torino

⁵ S.C Medicina Nucleare, Dipartimento diagnostica per immagini, AOU Città della salute e della scienza, Università di Torino

Le encefaliti anti-NMDA-R sono tra le più frequenti nei pazienti < 30 anni, spesso con fenotipo severo. La clinica prevede prodromi simil-influenzali, quadro neuro-psichiatrico con disfunzione cognitiva, psicosi e crisi epilettiche; successiva evoluzione verso disordini del movimento, disautonomia e coma.

Paziente di 17 anni con esordio di movimenti distonici alla mano destra, seguiti da crisi morfeiche GTC e focali motorie subentranti. Effettuati: esame liquorale e film array nella norma, RM encefalo (iperintensità di segnale in T2/FLAIR talamica destra, con aspetto rigonfio), PET-FDG (ipermetabolismo fronto-parietale sinistro, talamico e dei nuclei della base, maggiormente a sinistra), EEG (non significativo); APE2-score=1. Data la positività degli Ab anti-NMDA-R su siero, eseguiti bolo steroideo e due cicli di IVIG, con scomparsa delle crisi, riduzione dei disturbi del movimento e netto miglioramento del quadro PET.

La presentazione è atipica rispetto a quanto noto: i disturbi del movimento sono più classicamente tardivi e associati a forme severe di anti-NMDA-R, più frequenti invece in altre encefaliti (LGI1); manca del tutto la componente psichiatrica e la risposta terapeutica è stata rapida, con scomparsa delle crisi distoniche ed epilettiche, configurando una “forma mild”.

Si discute sull'importanza delle neuroimmagini, in particolare della PET, sia nella diagnosi che nel follow up. Le sedi di ipercaptazione permettono di speculare sull'origine dei disturbi del movimento (gangli della base) e delle crisi (fronto-parietale sinistra), e di confermare quanto emerso da studi precedenti sul gradiente antero-posteriore del metabolismo glucidico (frontotemporale/parietooccipitale) caratteristico di questa forma di encefalite in fase acuta.

Bibliografia

1. Varley JA, Strippel C, Handel A, Irani SR. Autoimmune encephalitis: recent clinical and biological advances. *J Neurol.* 2023 Aug;270(8):4118-4131. doi: 10.1007/s00415-023-11685-3. Epub 2023 Apr 28. PMID: 37115360; PMCID: PMC10345035.
2. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, Geis C, Lancaster E, Titulaer MJ, Rosenfeld MR, Graus F. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1045-1057. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31326280.
3. Yuan L, Mao G, Zhang Y, Xu Y, Chen Q, Shan B, Cui T, Ai L. Typical metabolic pattern of 18F-FDG PET in Anti-NMDAR encephalitis in the acute and subacute phases and its correlation with T2 FLAIR-MRI features. *BMC Neurosci.* 2023 Sep 25;24(1):51. doi: 10.1186/s12868-023-00823-2. PMID: 37749547; PMCID: PMC10521454.

Deterioramento cognitivo precoce nella malattia di Lafora: valutazione anatomo-metabolico-funzionale. Case reports

M. Rubino¹, N. Simeone¹, S. De Marco⁵, V. Gaudieri², A. Cuocolo², E. Salvatore⁵, G. Errichiello³, S. Aiello³, G. De Vita⁴, C. Bravaccio³, L. Bilo¹, G. Terrone³, A. Coppola¹

¹ UOSD Centro per l'Epilessia. Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche. Università Federico II, Napoli

² UOC Medicina nucleare e medicina dello sport. Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate. Università Federico II, Napoli

³ UOC Neuropsichiatria infantile. Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali. Università Federico II, Napoli

⁴ UOC Genetica Medica. Dipartimento di medicina molecolare e biotecnologie mediche. Università Federico II, Napoli

⁵ UOC Disturbi cognitivi ad indirizzo neuroriabilitativo. Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate. Università Federico II, Napoli

La malattia di Lafora è una Epilessia Mioclonica Progressiva (EMP2) a decorso infausto caratterizzata da epilessia, mioclonie, deterioramento motorio e cognitivo. Tuttavia non esistono in letteratura dati che qualificano tale compromissione cognitiva, né che evidenzino una sua correlazione con le variazioni loco-regionali del metabolismo cerebrale.

Riportiamo la valutazione neuropsicologica e l'imaging metabolico con 18F-FDG-Positron-Emission-Tomography (PET-FDG) di due pazienti affette da EMP2.

Case1: F,16yo(EMP2A(c.363_364dup;p.Tyr122Cysfs*6), a 14 anni crisi focali occipitali con diffusione bilaterale tonico-clonica, da allora crisi focali occipitali e crisi bilaterali tonico-cloniche plurimensili. All'EEG progressivo rallentamento dell'attività di fondo (theta 4-5Hz) ed attività epilettiforme plurifocale, prevalentemente occipitale. Successivamente calo del rendimento scolastico; alla valutazione neuropsicologica deficit mnesici, esecutivi, agnosia, restando adeguate le funzioni cognitive generali (MMSE 26) e quelle adattive. In seguito a stato epilettico con lungo coma post-critico, repentina compromissione intellettiva generale (MMSE 17). La PET-FDG evidenziava globale riduzione dell'attività metabolica corticale, più evidente in regione parieto-temporo-occipitale bilateralmente, maggiormente a sinistra.

Case2: F,13yo (NHLRC1(c.260T>C; p.Leu87Pro), dall'età di 11 anni crisi focali con diffusione bilaterale, pluriannuali. EEG: rallentamento dell'attività di fondo ed attività epilettiforme plurifocale, prevalentemente occipitale. Tutt'ora preserva buone competenze intellettive; alla valutazione neuropsicologica deficit della working-memory. Alla PET-FDG lieve riduzione dell'attività metabolica in regione temporo-parieto-occipitale sinistra, concorde con il minor coinvolgimento clinico.

I dati anatomo-metabolico-funzionali delle nostre pazienti sono pressochè sovrapponibili a quanto riportato in letteratura, con principale coinvolgimento delle aree temporo-parietali. Tuttavia presentano minor coinvolgimento delle aree frontali. La descrizione di più casi potrebbe portare a comprendere meglio i correlati anatomo-funzionali della malattia e ad elaborare esercizi cognitivi mirati al potenziamento delle funzioni corticali coinvolte.

Bibliografia

1. L.Muccioli, A.Ferolfi, F.Pondrelli, e all. (2019) PET-FDG assessment and metabolic patterns in Lafora disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 47:1576-1584
2. J.Turnbull, E.Tiberia, P.Striano, e all. (2016) Lafora disease. *Epileptic Disord. Volume18, Issue s2 p.S38-S62*
3. A.Cukiert, MM. Vilela, et all. (1990) Mental deterioration in Lafora's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 48(2):236-40

Intervento di Mindfulness nel trattamento delle crisi psicogene non epilettiche (PNES): studio pilota

C. Scarpitta¹, R. Ciacchini², F. Turco¹, F. Iannaccone¹, A. Pascazio¹, C. Carmassi³, A. Gemignani², E. Bonanni¹, C. Pizzanelli¹

¹ U.O. Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

² U.O. Psicologia Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

³ U.O. Psichiatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Le crisi psicogene non epilettiche (PNES) sono spesso riscontrate nella pratica epilettologica, sia nella diagnosi differenziale tra PNES e crisi epilettiche che nel paziente con doppia diagnosi. Un ruolo fondamentale nella patogenesi delle PNES è svolto dalla disfunzione delle connessioni tra networks cerebrali processanti emozioni e networks sensitivo-motori. Gli interventi di Mindfulness si basano su esercizi di attenzione focalizzata e consapevolezza corporea, che costituiscono un “allenamento” della funzione di integrazione mente-corpo. Questo studio si propone di: 1) sviluppare un approccio multidisciplinare al paziente con PNES, coinvolgente epilettologi, psicologi e psichiatri, garantendo una continuità nel percorso diagnostico-terapeutico; 2) valutare l'efficacia dell'intervento Mindfulness come trattamento delle PNES. Nove pazienti con diagnosi di PNES, ottenuta mediante videoEEG, sono stati sottoposti a 8 sedute di Mindfulness (protocollo manualizzato MBSR). Oltre ai diari delle crisi, i pazienti hanno compilato, al baseline e al termine delle 8 sedute, questionari psicometrici per misurare: sonno (PSQI), livelli di depressione e ansia (BDI-II, STAI-Y), stress percepito (PSS), consapevolezza interocettiva (MAIA), livello di dissociazione (DES-II). Dall'analisi statistica preliminare emerge una differenza statisticamente significativa ($p=0,04$) nei punteggi del BDI-II. Non si registrano differenze statisticamente significative per le altre scale psicometriche e la frequenza delle PNES, verosimilmente a causa delle limitate dimensioni del campione statistico. La Mindfulness sembra essere un trattamento promettente per le PNES nell'ambito di una presa in carico multidisciplinare del paziente, con un ruolo importante dell'epilettologo anche dopo la diagnosi. I dati dovranno essere confermati con un follow-up a lungo termine e con un numero più ampio di pazienti.

Bibliografia

1. Baslet G, Ridlon R, Raynor G, Gonsalvez I, Dworetzky BA. Sustained improvement with mindfulness-based therapy for psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & Behavior* 2022; 126, 108478
2. Baslet G, Ehler A, Oser M, Dworetzky BA. Mindfulness-based therapy for psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & Behavior* 2020; 103, 106534
3. Carlson P, Perry KN Psychological interventions for psychogenic non-epileptic seizures: a meta-analysis. *Seizure*, 2017; 45, 142-150

EEG Glossary App

G. Strigaro¹, S. Meletti², O. Mecarelli³, L. Tassi⁴, D. Strigaro⁵, F. Bisulli⁶

¹ Centro Epilessie, Clinica Neurologica, AOU "Maggiore della Carità" e Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara

² Clinica Neurologica, Ospedale Civile di Baggiovara, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Modena. Dipartimento di Scienze Biomediche Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia

³ Dipartimento di Neuroscienze Umane, Università degli Studi La Sapienza, Roma

⁴ Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari", ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

⁵ Istituto di Scienze della Terra, Dipartimento Ambiente Costruzione e Design, Università della Svizzera Italiana (SUPSI), Mendrisio, Svizzera

⁶ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Clinica Neurologica, Bologna. Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna.

Un gruppo di esperti della commissione "Epilessia e Tecniche Neurofisiologiche" della Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE) e della Società Italiana di Neurofisiologia Clinica (SINC) ha recentemente pubblicato la traduzione italiana [1] del glossario aggiornato dei termini più comunemente utilizzati dagli elettroencefalografisti clinici. È importante per la standardizzazione della descrizione e interpretazione dell'EEG, sia a scopo clinico che di ricerca. Per favorire l'accesso e la ricerca all'interno del glossario, è stata creata una Progressive Web App (PWA). Il codice è stato scritto e testato da uno sviluppatore esperto. Il software rispetta la GNU General Public License version 3 (GPLv3), per proteggere la libertà e i diritti degli utenti e garantire che il software rimanga libero e open source. Sono stati inclusi i tracciati EEG esemplificativi dei lemmi consultati sotto forma di un atlante interattivo e user-friendly.

L'EEG Glossary App [2] include la traduzione in italiano dei termini inglesi disponibili ai sensi della Creative Commons Attribution License (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). L'app presenta un'interfaccia grafica intuitiva e accattivante. Inoltre, consente un accesso user-friendly da vari dispositivi, permettendo agli utenti di consultare il glossario facilmente, mediante una barra di ricerca in cui si possono inserire parole chiave o termini che desiderano cercare. L'app ha un alto valore educativo e può contribuire alla diffusione degli standard a livello nazionale. L'app è disponibile gratuitamente all'indirizzo <https://eeg glossary.org/> e può essere installata per la consultazione offline su computer e smartphone.

Bibliografia

1. Strigaro G, Bisulli F, Assenza G, Mecarelli O, Grippo A, Meletti S; on behalf of LICE-SINC Glossary Study Group. Traduzione e adattamento alla lingua italiana del glossario dei termini più comunemente usati dagli elettroencefalografisti clinici e proposta per il formato del referto EEG (Revisione IFCN 2017). *Clin Neurophysiol Pract* 2022; 7: 325-65. doi: 10.1016/j.cnp.2022.09.006.
2. Strigaro G, Meletti S, Mecarelli O, Tassi L, Strigaro D, Bisulli F. EEG Glossary App: A first bilingual app for EEG terms. *Epileptic Disord.* 2023 Oct;25(5):799-800. doi: 10.1002/epd2.20091.

Prevalenza dei disturbi del sonno nei pazienti affetti da epilessia: una valutazione self-report sul sonno

G. Testone¹, M. Fernandes¹, V. Frillocchi¹, N. Manfredi^{1, 2}, N.B. Mercuri^{1, 2}, C. Liguori^{1, 2}

¹ *Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma*

² *UOC di Neurologia, Policlinico Tor Vergata, Roma*

I disturbi del sonno rappresentano una delle comorbidità più comuni nelle persone con epilessia^{1,2}. Il presente studio si è proposto di valutare la prevalenza dei problemi del sonno, depressione e ansia nelle persone affette da epilessia. Sono stati arruolati pazienti affetti da epilessia e seguiti presso la UOC Neurologia del Policlinico di Roma "Tor Vergata". I pazienti sono stati sottoposti a visita medica e hanno risposto ad una batteria di questionari per valutare: qualità del sonno (Pittsburgh Sleep Quality Index - PSQI), insonnia (Insomnia Severity Index), rischio di apnea del sonno (Berlin Questionnaire), sonnolenza diurna (EDS; Epworth sleepiness scale), sindrome delle gambe senza riposo (International RLS Study Group Scale), cronotipo (Morningness-Eveningness Questionnaire), depressione (Neurological Disorders Depression Inventory for epilepsy), ansia (General Anxiety Disorders-7). Sono stati inclusi 61 pazienti (45,9% maschi), con età media di 48.31±17.50 anni. Il problema di sonno predominante è la cattiva qualità del sonno misurata attraverso il PSQI (50.8%), seguita da insonnia (44.3%), rischio di apnea del sonno (27.9%), RLS (21.3%), e EDS (8.2%). Circa metà dei pazienti riferisce un cronotipo mattutino (47.6%). 41% dei pazienti riferisce sintomi di depressione e 36.1% sintomi moderati di ansia. Le donne hanno riferito più disturbi del sonno al PSQI ($p=0.046$) e una tendenza a riportare più sintomi di insonnia ($p=0.053$) rispetto agli uomini. Questo studio conferma l'elevata prevalenza di problemi di sonno nelle persone con epilessia e sottolinea che l'uso di questionari adeguati può aiutare lo screening ed il trattamento dei disturbi del sonno.

Bibliografia

1. Gutter T, Callenbach PMC, Brouwer OF, de Weerd AW. Prevalence of sleep disturbances in people with epilepsy and the impact on quality of life: a survey in secondary care. *Seizure*. 2019; 69:298-303.
2. van Golde EGA, Gutter T, de Weerd AW. Sleep disturbances in people with epilepsy; prevalence, impact and treatment. *Sleep Med Rev*. 2011;15(6):357-368.

Poster

NEUROCHIRURGIA, NEUROSTIMOLAZIONI, STIMOLAZIONE VAGALE

Ruolo dell'infermiere nel migliorare la qualità di vita di persone con epilessia farmacoresistente candidate a terapia con stimolazione vagale: descrizione di due esperienze cliniche

M. Antonucci, M. Fernandes, G. Testone, F. Placidi, F. Izzi, N. Mercuri, C. Liguori

Università degli studi di Roma, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Clinica neurologica, Policlinico Tor Vergata

La VNS (Vagus Nerve Stimulation) è indicata come terapia aggiuntiva per ridurre la frequenza delle crisi in persone con epilessia focale o generalizzata con le caratteristiche di farmacoresistenza. Gli obiettivi della gestione infermieristica del paziente con VNS sono mirati a garantire un'assistenza di qualità e personalizzata per soddisfare le esigenze specifiche di questi pazienti.

Due donne affette da epilessia farmacoresistente da eziologia sconosciuta, a seguito del numero ricorrenti di crisi (più di 5 al mese) e l'inefficacia dei farmaci assunti, hanno ricevuto l'impianto del dispositivo VNS. Durante le visite di controllo ogni 3 mesi, il dosaggio ottimale dello stimolatore è stato regolato considerando la tollerabilità, la sicurezza e l'efficacia nel trattamento delle crisi. Durante ogni visita venivano valutati i diversi obiettivi chiave della gestione infermieristica: corretta gestione della ferita chirurgica (durante le visite immediatamente successive all'operazione), gestione del dolore, monitoraggio dei parametri vitali, assistenza personalizzata, educazione del paziente nel corretto utilizzo del magnete e nel corretto modo di auto-somministrazione della terapia.

Una corretta gestione infermieristica ha contribuito a un miglioramento complessivo dello stato di benessere dei pazienti, misurato mediante il questionario per la qualità della vita The Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31), contribuendo inoltre a rendere le persone con epilessia ed i loro familiari maggiormente coinvolti attivamente nel loro percorso di cura

La gestione infermieristica durante le varie fasi di discussione del trattamento con VNS conferma le potenzialità di un approccio multidisciplinare, che possa permettere una valutazione continua dei sintomi, un counseling mirato e la personalizzazione del trattamento per massimizzare i benefici terapeutici e garantire il benessere generale e la qualità di vita del paziente.

Encefalite di Rasmussen: due casi con presentazione atipica

S. Buonocore^{1,2}, C. Barba^{1,2}, A. Buccoliero³, F. Giordano^{2,4}, L. Tassi⁵, A. Boncristiano^{1,2}, R. Guerrini^{1,2}

¹ Centro Eccellenza Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS, Firenze

² Università degli studi di Firenze

³ SOSA Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS, Firenze

⁴ Neurochirurgia Funzionale e dell'Epilessia, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS, Firenze

⁵ Centro Chirurgia Epilessia "Claudio Munari", ASST Niguarda, Milano

I criteri diagnostici¹ di encefalite di Rasmussen (RE) si basano su manifestazioni cliniche, caratteristiche EEG, di neuroimaging e istopatologia.

Presentiamo due pazienti con RE seguiti presso il nostro Centro con atipia clinica, elettroencefalografica e neuroradiologica.

Caso 1. 17 anni, maschio. A 8 anni (novembre 2015) esordio di episodi critici focali ad origine opercolare sinistra; prima RM encefalo negativa. Progressivo sviluppo di farmacoresistenza con stati epilettici. Al controllo neuroradiologico due lesioni focali in emisfero sinistro, in opercolo parietale e in regione orbitaria, di sospetta natura displasica; ad aprile 2017 intervento di resezione opercolare, istologico non conclusivo. Dato il carattere evolutivo ai controlli neuroradiologici, sospettata patologia infiammatoria. A dicembre 2017 eseguita biopsia cerebrale compatibile con processo infiammatorio T-mediato con attivazione microgliale. Secondo intervento di resezione opercolo-insulare sinistra a giugno 2021 con conferma istopatologica di RE.

Caso 2. 11 anni, maschio. A 9 anni (gennaio 2022) esordio di episodi critici ad origine temporale sinistra. Alla RM encefalo sospetta displasia temporale sinistra, con associata lieve atrofia fronto-parietale sinistra.

Eseguita lobectomia temporale sinistra (settembre 2022), istologico non conclusivo. Benessere per quattro mesi, poi ricomparsa di crisi epilettiche focali fino a stati epilettici. Revisione dell'istologia, compatibile con RE. Gli attuali criteri diagnostici per RE non consentono una diagnosi di casi con caratteristiche atipiche. Includere come criterio maggiore la positività istologica anche in assenza di una progressione dei deficit corticali focali, di epilessia partialis continua o di reperti neuroradiologici tipici, potrebbe contribuire a individuare forme atipiche di RE, aumentando la sensibilità dei criteri².

Bibliografia

1. Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, Lassmann H, Mantegazza R, Villemure JG, Spreafico R, Elger CE. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain*. 2005 Mar;128(Pt 3):454-71. doi: 10.1093/brain/awh415. Epub 2005 Feb 2. PMID: 15689357.
2. Olson HE, Lechpammer M, Prabhu SP, Ciarlini PD, Poduri A, Gooty VD, Anjum MW, Gorman MP, Loddenkemper T. Clinical application and evaluation of the Bien diagnostic criteria for Rasmussen encephalitis. *Epilepsia*. 2013 Oct;54(10):1753-60. doi: 10.1111/epi.12334. Epub 2013 Aug 23. PMID: 23980696.

VNS in epilessie farmacoresistenti: studio di una casistica afferente alla Fondazione Istituto Neurologico C. Besta con follow-up a lungo termine

E. Freri¹, E. Visani², N. Castelli³, F. Deleo², M. Casazza², R. Solazzi¹, E. Porto³, V. Nazzi³, M. Rizzi³

¹ Dipartimento di Neuroscienze pediatriche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

² UO Epilettologia clinica e sperimentale, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

³ Dipartimento di Neurochirurgia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

La stimolazione del nervo vago (VNS) rappresenta un'opzione terapeutica per i pazienti affetti da epilessia farmacoresistente non suscettibili di chirurgia resettiva. In studi randomizzati e controllati, la VNS ha comportato una riduzione di oltre il 50% della frequenza delle crisi, nel 26%-40% dei pazienti entro 1 anno. Nonostante la numerosità delle casistiche riportate, è ancora difficile definire in quali sottopopolazioni di pazienti l'outcome epilettologico sia maggiormente favorevole. Gli effetti collaterali sono in genere ben tollerati. Descriviamo una casistica di 66 pazienti (30 F, 36 M) afferiti alla Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta dal 1995 al 2022. Età di esordio delle crisi: 2 mesi – 50 anni (mediana 5 anni), età alla chirurgia: 3-68 anni, mediana: 28 anni (≤ 18 anni: 14 pazienti, > 18 anni: 52 pazienti). Durata di malattia: 3-53 anni (mediana: 21 anni). Follow-up: 1-24 anni (mediana 10 anni).

Sono stati analizzati: il quadro clinico, il tipo di crisi, l'eziologia, il numero di farmaci anticrisi. È stata valutata l'efficacia e la tollerabilità della VNS, la eventuale rimozione, con o senza reimpianto dello stimolatore. Il trattamento con VNS è stato mantenuto in 35/66 pazienti (53%). In 29 pazienti il trattamento è stato interrotto, per inefficacia in 15, per effetti collaterali in 6. Il device è stato espantato definitivamente in 14 pazienti, mantenuto in sede, ma inattivo in 15. Nei 35 casi tuttora in trattamento, si è osservata una riduzione delle crisi $> 50\%$ ed outcome favorevole secondo McHugh (classe I e II) nel 40% dei casi.

Bibliografia

1. Hernán F.J., González, M.S., Aaron Yengo-Kahn, M.D. and Dario J. Englot. "Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy", *Neurosurg Clin N Am.* 2019 April; 30(2): 219–230.
2. D`enahin Hinnoutondji Toffa, Lahoud Touma, Tahir El Mesquine et al. "Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: A critical review." *Seizure: European Journal of Epilepsy* 83 (2020) 104–123.
3. Sarah Batson, Rohit Shankar, Joan Conry et al. "Efficacy and safety of VNS therapy or continued medication management for treatment of adults with drug-resistant epilepsy: systematic review and meta-analysis". *Journal of Neurology* (2022) 269:2874–2891.

Utilizzo della 18-FDG-PET/MRI ibrida nell'iter pre-chirurgico dei pazienti con epilessia temporale: esperienza preliminare di Padova

G.M. Furlanis¹, V. Baro¹, F. Dainese², J. Favaro³, M.F. Pelizza³, I. Toldo³, M. Anglani⁴, D. Cecchin⁵, A. Landi¹

¹ Neurochirurgia pediatrica e funzionale, Azienda ospedaliera-Università di Padova

² Clinica neurologica, Azienda ospedaliera-Università di Padova

³ Neurologia e Neurofisiologia pediatrica, Azienda ospedaliera-Università di Padova

⁴ Neuroradiologia, Azienda ospedaliera-Università di Padova

⁵ Medicina nucleare, Azienda ospedaliera-Università di Padova

L'utilizzo di imaging multiparametrico nella chirurgia dell'epilessia è raccomandato per una migliore identificazione del focus epilettogeno. Il riscontro di una lesione nell'integrazione tra 18F-FDG PET e risonanza magnetica (MRI) conferisce una migliore prognosi funzionale. La PET/MRI ibrida con 18F-FDG è una tecnologia di recente introduzione che permette di acquisire simultaneamente immagini metaboliche e morfologiche. L'introduzione della PET/MRI ibrida nell'algoritmo diagnostico potrebbe influenzare la pianificazione e l'efficacia della chirurgia.

Studio retrospettivo su 10 pazienti operati nella UOC di Neurochirurgia pediatrica e funzionale di Padova, dal 2019 al 2023, con epilessia focale ad eziologia strutturale del lobo temporale. Valutazione delle immagini diagnostiche mediante neuroimaging tradizionale e multiparametrico PET/MRI, del planning chirurgico effettuato e dell'outcome epilettologico.

La nostra casistica comprende 10 pazienti, di cui 5 pediatrici e 5 adulti, studiati con PET-MRI ibrida Siemens Biograph mMR con campo statico da 3 Tesla (medicina nucleare di Padova). Tutti i pazienti sono stati studiati con tracciante 18F-FDG. I pazienti sono stati arruolati nel programma chirurgico per epilessia focale farmacoresistente. Il tracciante 18F-FDG ha evidenziato in 9/10 pazienti ipometabolismo netto nelle sedi di lesione riscontrate alla MRI 3T coregistrata, con estensione dell'alterazione metabolica anche oltre l'area lesionale definita anatomicamente. Tutti i pazienti hanno avuto un outcome epilettologico buono ad almeno un anno dall'intervento, con 7/9 pazienti in classe Engel 1A.

L'implementazione dell'iter prechirurgico con 18F-FDG-PET/MRI ibrida, in pazienti con epilessia focale ad eziologia strutturale del lobo temporale, ha il potenziale di migliorare la correlazione anatomo-elettro-clinica e l'outcome chirurgico.

Bibliografia

1. Tóth M, Barsi P, Tóth Z, et al. The role of hybrid FDG-PET/MRI on decision-making in presurgical evaluation of drug-resistant epilepsy. *BMC Neurol.* 2021;21(1):363. Published 2021 Sep 18. doi:10.1186/s12883-021-02352-z
2. Guo J, Guo M, Liu R, et al. Seizure Outcome After Surgery for Refractory Epilepsy Diagnosed by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG PET/MRI): A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2023; 173:34-43. doi: 10.1016/j.wneu.2023.01.114
3. Flaus A, Mellerio C, Rodrigo S, Brulon V, Lebon V, Chassoux F. 18F-FDG PET/MR in focal epilepsy: A new step for improving the detection of epileptogenic lesions. *Epilepsy Res.* 2021; 178:106819. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2021.106819

Epilessia correlata ad amartoma ipotalamico: review sistematica dell'outcome clinico, neuropsicologico e neuropsichiatrico dopo la chirurgia

C. Luisi¹, L. Salimbene¹, L. de Palma¹, N. Pietrafusa¹, M. Trivisano¹, C. E. Marras², A. De Benedictis², D. Chiarello¹, M. Mercier¹, C. Pepi¹, F. Vigeveno³, N. Specchio¹

¹Neurologia dell'Epilessia e Disturbi del Movimento, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

²Unità di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

³Unità di Neuroriabilitazione, IRCCS San Raffaele, Roma

L'outcome post-chirurgico dell'epilessia correlata ad amartoma ipotalamico in termini di libertà da crisi è estesamente riportato (1), mentre quello cognitivo/neuropsichiatrico viene meno frequentemente definito (2). Review sistematica da gennaio 2002 a dicembre 2022 su outcome post-chirurgico di pazienti con epilessia correlata ad amartoma ipotalamico (lingua inglese, >5 pazienti, follow-up >6 mesi). Discutiamo l'outcome in termini di libertà da crisi (Engel I) correlato a differenti tecniche chirurgiche, e al tipo di amartoma (classificazione di Delalande). Riportiamo l'outcome neuropsicologico e neuropsichiatrico, e l'occorrenza di esiti post-chirurgici.

Quarantasei articoli (1318 pazienti), dieci serie pediatriche. Libertà da crisi: 686/1222 pazienti (56,1%); 12/24 Delalande tipo I (50%), 80/132 tipo II (60,6%), 32/59 tipo III (54,2%), 12/28 tipo IV (42,9%); 129/262 (49%) dopo microchirurgia open, 102/199 (51,3%) chirurgia endoscopica, 46/114 (40,6%) gamma knife, 245/353 (69,4%) termocoagulazione con radiofrequenza, 107/152 (70,4%) LITT MRI-guidata. Eventi post-chirurgici: iperfagia/aumento di peso, disturbi elettrolitici, diabete insipido, ipotiroidismo, ipertermia transitoria. Dopo microchirurgia riportato con maggior frequenza deficit mnemonico; emiparesi/deficit dei nervi cranici dopo microchirurgia o chirurgia endoscopica. Trenta studi riportano ritardo psicomotorio/disabilità intellettiva (424/819 pazienti, 51,7%): 248/346 pazienti migliorano (72%), 70/346 stabili (20%), 28/346 peggiorano (8%). 22 studi riportano disturbi psichiatrici (257/465 pazienti, 55,3%): 78/98 pazienti migliorano (80%), 13/98 stabili (13%), 7/98 peggiorano (7%). Lo studio cognitivo/neuropsichiatrico è generalmente non standardizzato.

Sulla base dei dati raccolti, nei pazienti con epilessia correlata ad amartoma ipotalamico, le tecniche chirurgiche mini-invasive presentano un miglior outcome post-chirurgico rispetto alla microchirurgia. L'outcome cognitivo e neuropsichiatrico è generalmente favorevole, benché non standardizzato.

Bibliografia

1. Rizzi, M., Nichelatti, M., Ferri, L., Consales, A., De Benedictis, A., Cossu, M., & Commission for Epilepsy Surgery of the Italian League Against Epilepsy (LICE) (2023). Seizure outcomes and safety profiles of surgical options for epilepsy associated to hypothalamic hamartomas. A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy research*, 198, 107261.
2. Wethe, J. V., Prigatano, G. P., Gray, J., Chapple, K., Rekate, H. L., & Kerrigan, J. F. (2013). Cognitive functioning before and after surgical resection for hypothalamic hamartoma and epilepsy. *Neurology*, 81(12), 1044–1050.

Termoablazione laser (MRgLITT) simultanea di multipli tuberì nel trattamento dell'epilessia farmacoresistente nei pazienti con Sclerosi Tuberosa. Esperienza preliminare

G. Mirone¹, G. Cinalli¹, P. Bernardo², C. Russo³, D. Cicala³, B. De Martino⁴, E. Covelli³, A. Varone⁴

¹ UOC di Neurochirurgia Pediatrica Dipartimento di Neuroscienze, A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Napoli

² UOSD di Neuropsichiatria Infantile Dipartimento di Neuroscienze, A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Napoli

³ UOC di Neuroradiologia Pediatrica Dipartimento di Neuroscienze, A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Napoli

⁴ UOC di Neurologia Pediatrica Dipartimento di Neuroscienze, A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Napoli

L'epilessia coinvolge più dell'80% dei soggetti con TSC, frequentemente con crisi refrattarie al trattamento farmacologico. Descriviamo la nostra esperienza preliminare su tre casi con epilessia farmacoresistente associata a TSC trattati con MRgLITT utilizzando bersagli multipli in un'unica procedura chirurgica. Riportiamo i dati relativi all'iter preoperatorio con metodiche non invasive (Video-EEG, RMN perfusionale), l'inquadramento neuropsicologico pre-chirurgico, la pianificazione dei targets e il workflow della procedura, l'outcome epilettologico e neuropsicologico.

Sono stati trattati tre soggetti (2 F, 1 M) con epilessia focale farmacoresistente, crisi plurisettimanali, almeno 3 farmaci anticrisi e comorbidità neuropsichiatriche, incluse disabilità intellettiva (3) e disturbo dello spettro autistico (2). Tutti i pazienti sono stati trattati con MRgLITT "multifocale", mirata a 5 tuberì (pz 1) e 4 tuberì (pz 2). Il pz 3 ha effettuato la procedura in due tempi a distanza di circa 6 mesi (coinvolgendo un totale di 7 tuberì). Nel corso della prima procedura effettuata nel pz 3, i due tuberì target a sx non sono stati ablati per malposizionamento delle fibre laser. La pz 3 ha presentato transitorio (<72 ore) incremento di preesistente tremore intenzionale con risoluzione completa. Tutti i pazienti sono attualmente in classe Engel I e in due di essi è stato possibile un decalage della terapia anti-crisi ed è stato osservato un miglioramento del profilo comportamentale. La MRgLITT può essere considerata un'opzione di trattamento sicura ed efficace nell'epilessia farmacoresistente associata alla TSC anche in considerazione dell'opportunità di trattare più target in una singola procedura con un approccio miniminvasivo.

Bibliografia

1. Arocho-Quinones EV, Lew SM, Handler MH, Tovar-Spinoza Z, Smyth MD, Bollo RJ, Donahue D, Perry MS, Levy M, Gonda D, Mangano FT, Kennedy BC, Storm PB, Price AV, Couture DE, Oluigbo C, Duhaime AC, Barnett GH, Muh CR, Sather MD, Fallah A, Wang AC, Bhatia S, Eastwood D, Tarima S, Graber S, Huckins S, Hafez D, Rumalla K, Bailey L, Shandley S, Roach A, Alexander E, Jenkins W, Tsering D, Price G, Meola A, Evanoff W, Thompson EM, Brandmeir N; Pediatric Stereotactic Laser Ablation Workgroup. Magnetic resonance imaging-guided stereotactic laser ablation therapy for the treatment of pediatric epilepsy: a retrospective multiinstitutional study. *J Neurosurg Pediatr.* 2023 Mar 3:1-14.

Crisi intra-operatorie nella chirurgia dei gliomi: una complicanza solo intra-operatoria?

A. Nilo^{1,2}, C. Lettieri¹, L. Verriello³, F. Toraldo^{1,2}, M. Valente^{1,2}, T. Ius⁴, G. Pauletto³

¹ SOC Clinica Neurologica, Dipartimento di Testa Collo e Neuroscienze, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

² Dipartimento di Medicina (DMED), Università degli studi di Udine, Udine

³ SOC Neurologia, Dipartimento di Testa Collo e Neuroscienze, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

⁴ SOC Neurochirurgia, Dipartimento di Testa Collo e Neuroscienze, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

Le crisi intra-operatorie (IOSs, intraoperative seizures) si verificano nel 2.9-54.3% degli interventi chirurgici per glioma^{1,2}. Poco si sa sul loro impatto clinico ed epilettologico³.

Il nostro obiettivo è stato valutare l'impatto delle IOSs sull'outcome epilettologico e clinico a breve e lungo termine nei pazienti affetti da epilessia tumore-relata.

Si tratta di uno studio retrospettivo monocentrico su 155 pazienti affetti da glioma ed epilessia, sottoposti ad intervento chirurgico. L'outcome epilettologico e clinico è stato valutato tramite punteggio della classe di Engel, della scala di Karnofsky Performance Status e della scala di Rankin modificata, a 12 e 24 mesi di follow-up. Trentanove pazienti (25.16%) hanno presentato IOSs, prevalentemente focali cognitive (20.9%) e nel 89.74% in corso di "awake craniotomy". Confrontando i pazienti con e senza IOS, non sono state riscontrate differenze significative in termini di rischio di crisi precoci post-operatorie ($p = 0.453$) e in termini di outcome epilettologico e clinico a 12 ($p = 0.595$; $p = 0.348$; $p = 0.559$) e a 24 mesi ($p = 0.544$; $p = 0.750$; $p = 0.410$). Lo sviluppo di crisi precoci post-operatorie è risultato essere associato ad un peggiore outcome epilettologico e clinico a 1 ($p = 0.020$; $p = .005$) e 2 anni ($p = 0.023$; $p = 0.05$; $p = 0.04$).

Le crisi intra-operatorie rappresentano una complicanza solo intraoperatoria, senza impatto sul controllo delle crisi e sull'esito clinico a breve e lungo termine. Maggiore attenzione richiedono le crisi post-operatorie precoci per il possibile ruolo prognostico negativo.

Bibliografia

1. Lettieri C, Ius T, Verriello L, et al. Risk Factors of Intraoperative Seizures in Glioma Surgery: Electrocortigraphy Matters. *J Clin Neurophysiol*, 2023; 40: 27-36.
2. Nossek E, Matot I, Shahar T, et al. Intraoperative seizures during awake craniotomy: incidence and consequences: analysis of 477 patients. *Neurosurgery*, 2013; 73: 135-140.
3. Wang YC, Cheng-Chi Lee, Hirokazu T, et al. Awake craniotomy for epileptic gliomas: intraoperative and postoperative seizure control and prognostic factors. *J Neuro-Oncology*, 2019; 142: 577-586.

Percorso diagnostico, follow-up e qualità della vita nei pazienti con Epilessia focale ad eziologia strutturale, trattati mediante chirurgia dell'Epilessia

I. Onida, G. Magli, A. Nieddu, L. Ponziani, L. Pacifico, M. Fadda, G. Luzzu, S. Sotgiu, S. Casellato

Struttura Semplice per la Diagnosi e la Cura dell'Epilessia dell'età evolutiva, UOC Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Tutela Salute Donna e Bambino, AOU di Sassari

Casistica di soggetti con Epilessia focale ad eziologia strutturale, sottoposti a chirurgia dell'Epilessia. L'obiettivo dello studio ha incluso: approfondimento delle caratteristiche elettroencefalografiche (pattern morfologici e distribuzione spaziale dei parossismi intercritici); valutazione di sensibilità e specificità dell'EEG nel formulare diagnosi di Epilessia focale strutturale, confrontato con il neuroimaging; analisi della qualità della vita (QOL) di pazienti e caregivers nelle fasi pre-/post-chirurgia.

Studio retrospettivo su 46 pazienti (26 maschi, 20 femmine), afferiti al nostro Centro, tra 1995-2023, per Epilessia insorta tra 0-18 anni. Per ciascuno, è stata analizzata la documentazione EEG intercritica e, laddove disponibile, critica. La QOL è stata indagata tramite questionari autocompilativi, relativi alle fasi pre-/post-chirurgia. Il potere diagnostico dell'EEG intercritico, rispetto all'ipotesi di Epilessia focale strutturale, è risultato del 100%, utile per l'individuazione di sede (100%) e lato (97.8%) della lesione epilettogena, mirare il neuroimaging e candidare precocemente il paziente alla chirurgia. L'82.2% dei soggetti sono seizure-free e il 71% hanno sospeso gli ASM. La QOL di pazienti e caregivers è notevolmente migliorata nella fase post-chirurgica, globalmente e nei vari domini indagati (cognitivo/sociale/emotivo/fisico); fattori impattanti nel promuovere tale miglioramento sono risultati: benessere da crisi, sospensione degli ASM, assenza di comorbidità. La chirurgia dell'Epilessia rappresenta il gold standard terapeutico in selezionati pazienti con Epilessia focale strutturale. L'EEG intercritico, nel nostro studio, configura l'indagine strumentale non-invasiva con maggior potenziale diagnostico (superiore al neuroimaging), contribuendo a ridurre la latenza di diagnosi ed invio all'iter pre-chirurgico, minimizzare l'esposizione a crisi e farmaci, ottimizzare l'efficacia terapeutica della chirurgia e migliorare la QOL del paziente.

Bibliografia

1. Braun KPJ, Cross J.H. Pediatric epilepsy surgery: the earlier the better. *Expert Rev Neurother.* 2018
2. Shakhathreh L, Janmohamed M, Baker AA, Willard A, Laing J, Rychkova M, Chen Z, Kwan P, O'Brien TJ, Perucca P. Interictal and seizure-onset EEG patterns in malformations of cortical development: A systematic review. *Neurobiol Dis.* 2022
3. Shakhathreh L, Foster E, Siriratnam P, Neal A, Carney PW, Jackson GD, O'Brien TJ, Kwan P, Chen Z, Ademi Z. Impact of epilepsy surgery on quality of life: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2023

VNS e cenobamato: un'alleanza terapeutica in caso di epilessia farmaco-resistente?

G. Pauletto¹, A. Nilo^{2,3}, P. Vergobbi², E. Lamon², S. D'Auria⁴, E. Osanni⁵, M. Vavla⁵, L. Verriello¹, M. Valente^{2,3}, P. Bonanni⁵

¹ SOC Neurologia, Dipartimento "Testa, Collo e Neuroscienze", Ospedale Universitario Santa Maria della Misericordia, ASUFC, Udine

² Dipartimento di Medicina (DMED), Università degli Studi di Udine, Udine

³ Clinica Neurologica, Dipartimento "Testa, Collo e Neuroscienze", Ospedale Universitario Santa Maria della Misericordia, ASUFC, Udine

⁴ SOC Neurochirurgia, Dipartimento "Testa, Collo e Neuroscienze", Ospedale Universitario Santa Maria della Misericordia, ASUFC, Udine

⁵ Unità Operativa di Epilettologia e Neurofisiologia, IRCCS E. Medea, Conegliano

Per trattare l'epilessia farmaco-resistente (DRE), sono disponibili numerose armi terapeutiche, tra cui i nuovi farmaci anti-crisi (ASMs) e le tecniche di neuromodulazione, come la Stimolazione del Nervo Vago (VNS)¹. La combinazione terapeutica di VNS e ASMs di recente introduzione è ancora scarsamente investigata². Obiettivo del presente studio è cercare di definire la possibile sinergia fra VNS e Cenobamato (CNB)³.

Si tratta di uno studio retrospettivo, multicentrico, su una coorte di pazienti affetti da DRE, sottoposti a VNS e trattati con Cenobamato, dopo un lungo follow-up post-chirurgico. I dati demografici, l'efficacia e gli effetti avversi sono stati estrapolati dai diari clinici e dalle cartelle ambulatoriali.

Sono stati analizzati 11 pazienti (5 maschi, 6 femmine), con età media di 37.5 anni (range: 19-67), affetti da DRE da causa nota, principalmente strutturale o genetica. Tutti i soggetti hanno raggiunto la dose di 200 mg di CNB. Non sono stati riferiti significativi effetti avversi né da CNB, né imputabili alla VNS. Il numero medio di crisi prima della VNS era di 49/mese; dopo l'impianto, si attestava a 32/mese. L'associazione con CNB ha determinato un'ulteriore riduzione del numero medio di crisi, sino a 12/mese, con miglioramento anche della loro durata e della gravità. Tale risposta ha permesso una riduzione dei dosaggi di concomitanti ASMs. Cenobamato e VNS rappresentano una combinazione terapeutica efficace e ben tollerata. Il CNB può potenziare gli effetti della neurostimolazione, tramite un'azione sulla trasmissione GABAergica.

Bibliografia

1. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg*, 2011; 115(6): 1248-55. Doi: 10.3171/2011.7.JNS11977.
2. Winter Y, Sandner K, Glaser M, Ciolac D, Sauer V, Ziebart A, et al. Synergistic effects of vagus nerve stimulation and antiseizure medication. *J Neurol*, 2023; 270(10): 4978-84. Doi: 10.1007/s00415-023-11825-9.
3. Peña-Ceballos J, Moloney PB, Munteanu T, Doyle M, Colleran N, Liggan B, et al. Adjunctive cenobamate in highly active and ultra-refractory focal epilepsy: A "real-world" retrospective study. *Epilepsia*, 2023; 64(5): 1225-35. Doi: 10.1111/epi.17549.

Displasia corticale focale IIB isolata "tuber-like": descrizione di tre casi con mutazione somatica TSC2 e caratteristiche radiologiche e istopatologiche comuni

C. Pepi¹, S. Rossi², A. De Benedictis³, C. Rossi Espagnet⁴, C.E. Marras³, F. Vigeveno⁵, N. Specchio¹, L. de Palma¹

¹ Unità di Neurologia dell'Epilessia e disturbi del movimento, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

² Unità di Patologia, Dipartimento dei Laboratori, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

³ Unità di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

⁴ Unità di Neuroradiologia, Dipartimento di Immagini, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

⁵ Ospedale San Raffaele, IRCCS, Roma

La displasia corticale focale (FCD) di tipo II rappresenta una causa comune di epilessia pediatrica farmacoresistente, con una libertà da crisi postchirurgica del 70% [1]. Le FCD di tipo IIB sono caratterizzate da dislaminazione corticale, neuroni dismorfici (DN) e cellule balloon (BC) [2], mentre i tuber corticali includono anche calcificazioni e gliosi. La maggior parte delle FCD IIB mostra varianti genetiche somatiche MTOR [3], mentre le varianti TSC2 sono raramente descritte nella FCD senza altre manifestazioni di Sclerosi Tuberosa (TSC). Descriviamo tre pazienti pediatrici, con FCD IIB che condividono alcune caratteristiche peculiari. Abbiamo esaminati i dati pre e post-chirurgici di tre pazienti sottoposti a resezione, a seguito di elettrocorticografia (EcoG). L'esordio dell'epilessia era tra 1 e 4 mesi, con crisi toniche focali o cloniche. Il pannello genetico su sangue è risultato negativo. I tre pazienti presentavano un'ampia lesione pericentrale, con ispessimento corticale, blurring e calcificazioni. L'intervento chirurgico con resezione completa è stato eseguito da 8 mesi a 1,8 anni. L'EcoG (eseguita in 2 pazienti) ha mostrato anomalie epilettiformi ricorrenti. L'esame istopatologico ha mostrato segni di FCDIIB, cellule gliali piloidali e microcalcificazioni, simili a un tubero corticale. Abbiamo trovato una variante somatica a bassa frequenza allelica (AF) (5%) di TSC2.

L'outcome è Engel I dopo un follow-up da 9 mesi a 1,5 anni.

Le ampie lesioni epilettogene perinatali, isolate, con aspetti tuber-like, potrebbe essere associata a mutazioni somatiche di TSC2 e a un buon esito post-chirurgico. Tale correlazione fenotipo-genotipo potrebbe definire meglio il ruolo di specifiche mutazioni somatiche nelle displasie.

Bibliografia

1. Lamberink HJ, et al., Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol* 2020; 19:748–57.
2. Najm IM et al., Review: The international consensus classification of Focal Cortical Dysplasia - a critical update 2018. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2018; 44:18–31.
3. [3] Honke J et al. Deep histopathology genotype-phenotype analysis of focal cortical dysplasia type II differentiates between the GATOR1-altered autophagocytic subtype IIa and MTOR-altered migration deficient subtype IIB. *Acta Neuropathol Commun* 2023; 11:179.

Mapping comportamentale e funzionale delle aree corticali coinvolte nei processi linguistici

C. Peretto¹, M. Simioni^{2,3,4}, M. Gandola^{3,4}, S. Valenzano^{1,5,6}, S. Squarza⁷, M. Felisi⁸, P. Scarpa², A. Pigorini⁹, M. Revay¹, G. Bottini^{2,3,4}, L. Tassi¹, V. Pelliccia¹

¹ Centro Chirurgia Epilessia 'Claudio Munari' - ASST Niguarda Milano

² Centro di Neuropsicologia Cognitiva - ASST Niguarda Milano

³ Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento - Università di Pavia

⁴ NeuroMI – Milan Center for Neuroscience

⁵ Università di Camerino, Centro di Neuroscienze

⁶ Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "L. Sacco", Università di Milano

⁷ Neuroradiologia - ASST Niguarda Milano

⁸ Fisica Sanitaria - ASST Niguarda Milano

⁹ Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche - Università di Milano

Le funzioni linguistiche primarie, al di là delle classiche aree anteriori (ALA, Area di Broca) e posteriori (PLA, Area di Wernicke) coinvolgono altre regioni con funzioni specifiche, rilevanti nel percorso diagnostico dei pazienti con epilessia candidati a chirurgia. Tali aree comprendono l'area temporale basale (BTLA), l'area opercolare (OpLA) e l'area frontale mesiale (FmLA). Obiettivo di questo studio è produrre una mappa delle aree cerebrali coinvolte nei processi linguistici.

Abbiamo analizzato un campione di 57 pazienti reclutati tra il 2022 e il 2023, con RM encefalo negativa sottoposti a stereo-EEG e a stimolazioni elettriche intracerebrali ad alta frequenza (50 Hz). I pazienti con impianto in emisfero dominante hanno eseguito RM funzionale. Sono state considerate nell'analisi le stimolazioni di aree del linguaggio, non incluse nella zona epilettogena e/o con lesioni corticali, associate a una risposta comportamentale positiva in assenza di post discharge.

Abbiamo caratterizzato da un punto di vista neuropsicologico 171 stimolazioni nelle seguenti aree: FmLA (11,1%), ALA (18,7%), BTLA (22,2%), OpLA (23,4%), PLA (24,6%). Risposte positive sono state osservate in seguito a stimolazione delle aree FmLA e OpLA di entrambi gli emisferi.

Dall'analisi dei correlati neuropsicologici delle stimolazioni elettriche emerge il coinvolgimento, nei processi linguistici, di altre aree cerebrali oltre a quelle classicamente considerate. Questi risultati preliminari dimostrano la complessità dell'organizzazione delle funzioni linguistiche e permettono di caratterizzare la semeiologia critica con valore lateralizzante/localizzatorio e di prevedere eventuali rischi o deficit legati all'intervento neurochirurgico.

Il trattamento chirurgico dei tumori cerebrali di alto grado (WHO III) in età pediatrica: outcome epilettologico e cognitivo

M. Pommella^{1,2}, F. Giordano^{2,3}, A. Noris³, S. Peraio³, I. Sardi⁴, F. Melani¹, R. Guerrini^{1,2}, C. Barba^{1,2}

¹ Centro di Eccellenza Neuroscienze, AOU Meyer IRCCS, Firenze

² Università degli studi di Firenze

³ Neurochirurgia Funzionale e dell'Epilessia, Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer IRCCS, Firenze

⁴ SOSA Neuro-Oncologia, AOU Meyer IRCCS, Firenze

Lo scopo dello studio è descrivere i risultati della chirurgia dell'epilessia in bambini con tumori cerebrali di alto grado nell'ambito di uno studio multicentrico coordinato dal Children's Hospital di Monaco.

Presentiamo 7 pazienti della coorte dell' AOU Meyer, suddivisi in due sottogruppi: a) 4 pazienti operati per epilessia sintomatica di sospetta lesione tumorale rivelatasi all'istopatologia di alto grado (1 maschio, età media esordio crisi 7,6 anni, età media chirurgia 10,4 anni) e b) 3 pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia dell'epilessia insorta dopo trattamento chemio-radioterapico e chirurgico di tumore di alto grado (2 maschi, età media esordio crisi 5,2 anni, età media chirurgia 9,6 anni). Nel primo sottogruppo la frequenza delle crisi era pluriquotidiana o plurisettimanale, nel secondo pluriquotidiana. La durata media del follow-up è rispettivamente di 8,8 anni e 4,6 anni. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione neuropsicologica post-intervento.

All'ultimo follow-up tutti i pazienti del primo sottogruppo erano in classe Engel Ia, in 3 era stata sospesa la terapia anticrisi; mentre 2 pazienti del secondo sottogruppo erano in classe Engel Ia con sospensione della terapia, ed 1 era in classe Engel IIa. Il livello cognitivo post-intervento è risultato nella norma o borderline nel primo sottogruppo, nella norma o borderline in 2 pazienti e compatibile con disabilità cognitiva lieve in 1 paziente del secondo sottogruppo.

I nostri risultati confermano, su una piccola popolazione, l'outcome epilettologico^{1,2} e cognitivo³ positivo dopo chirurgia della epilessia in tumori ad alto grado, supportando l'indicazione ad un trattamento precoce.

Bibliografia

1. Ullrich NJ, Pomeroy SL, Kapur K, Manley PE, Goumnerova LC, Loddenkemper T. 2015. Incidence, risk factors, and longitudinal outcome of seizures in long-term survivors of pediatric brain tumors. *Epilepsia* 56(10):1599- 604.
2. Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors. *Handb Clin Neurol*. 2016; 134:267-85.
3. Phillips NS, Khan RB, Li C, Mirzaei Salehabadi S, Brinkman TM, Srivastava D and others. 2022. Seizures' impact on cognition and quality of life in childhood cancer survivors. *Cancer* 128(1):180-191.

Trattamento neurochirurgico di emisferectomia destra in paziente con malformazione cerebrale complessa, disabilità intellettiva, emiplegia sinistra ed Encefalopatia di sviluppo ed epilettica associata a quadro elettroencefalografico di Stato Epilettico in Sonno (ESES)

E. Rolleri, C. Monaco, G. D'Amario, M. Bianchetti, F. Ascione, M. Quintiliani, D. I. Battaglia

UOC di Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Policlinico Univeristario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Presentiamo il caso di un paziente con polimicrogiria fronto-temporo-parieto-insulare destra. Lo stato epilettico in sonno può essere una manifestazione clinica in casi di coinvolgimento corticale esteso, associandosi talvolta a farmacoresistenza e deterioramento cognitivo.¹ In letteratura l'età media alla comparsa di ESES è di 4.4 anni e di 7.2 anni all'intervento chirurgico².

Si descrive il follow-up clinico, elettrofisiologico, le neuroimmagini, il trattamento e l'outcome postchirurgico del caso. All'età di 34 mesi si riscontrava polimicrogiria fronto-parieto-occipitale destra in occasione di approfondimento neuroradiologico per emiparesi sinistra. A 3 anni esordio critico con crisi focali motorie mensili, a 4 anni comparsa di assenze atipiche giornaliere, dai 6 anni crisi motorie generalizzate giornaliere. L'elettroencefalogramma mostrava inizialmente ritmi inabituali sulle regioni fronto-centro-parieto-temporali destre, a 5 anni riscontrato quadro di ESES. Parallelamente i test strutturati evidenziavano regressione cognitiva e adattiva. Il quadro non subiva modifiche nonostante associazioni di farmaci anticrisi e ciclo di steroidi. Dopo 5 anni di persistenti episodi critici, all'età di 8 anni, avviava iter chirurgico dell'epilessia e si procedeva a corticectomia fronto-parietale, lobectomia laterale temporale destra, amigdaloiptocampectomia, disconnessione emisferica. Durata follow-up postchirurgico: 5 mesi. Subito dopo l'intervento completa regressione del quadro elettroencefalografico di ESES, completo controllo delle crisi e progressivo miglioramento delle funzioni adattive e comunicativo-relazionali.

Il caso, pur essendo in linea con le tempistiche di intervento, è di interesse per avviare una discussione sulla possibilità di un approccio chirurgico più precoce nei pazienti con malformazione cerebrale unilaterale³ allo scopo di prevenire deterioramento cognitivo e migliorare la qualità di vita.

Bibliografia

1. Teixeira, Karine C. S.; Montenegro, Maria Augusta; Cendes, Fernando; Guimarães, Catarina A.; Guerreiro, Carlos A. M.; Guerreiro, Marilisa M. Clinical and Electroencephalographic Features of Patients With Polymicrogyria. *Journal of Clinical Neurophysiology* 24(3): p 244-251, June 2007. | DOI: 10.1097/WNP.0b013e31803bb792
2. Fohlen M, Dorfmueller G, Ferrand-Sorbets S, Dorison N, Chipaux M, Taussig D. Parasagittal hemispherotomy in hemispheric polymicrogyria with electrical status epilepticus during slow sleep: Indications, results and follow-up. *Seizure*. 2019 Oct; 71:190-200. doi: 10.1016/j.seizure.2019.07.017. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31386962.
3. Maillard L, Ramantani G. Epilepsy surgery for polymicrogyria: a challenge to be undertaken. *Epileptic Disord*. 2018 Oct 1;20(5):319-338. doi: 10.1684/epd.2018.1004. PMID: 30378553.

L'efficacia della Stimolazione del Nervo Vago in adulti con epilessia farmacoresistente: l'esperienza di un centro di terzo livello

A. Scarabello¹, L. Zanuttini¹, F. Bisulli^{1,2}, L. Ferri^{1,2}, R. Michelucci², L. Muccioli¹, P. Tinuper³, L. Volpi², M. Zucchelli⁴, M. Martinoni², B. Mostacci²

¹ DIBINEM Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna

² IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Epilepsy Center (full member of the European Reference Network EpiCARE), AUSL Bologna, Bologna

³ Università di Bologna, Bologna

⁴ IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico Sant'Orsola, Bologna

La stimolazione del nervo vago (SNV) consente una riduzione >50% delle crisi nel 45-65% delle persone con epilessia farmacoresistente. Abbiamo valutato l'impatto della SNV sulla frequenza delle crisi in maniera differenziata a seconda del tipo di crisi.

Frequenza e tipologia delle crisi sono state valutate a 1 anno dall'impianto (T1) e all'ultimo follow-up (FU) (T2). La ricorrenza delle crisi è stata quantificata in categorie di frequenza, mentre la tipologia è stata classificata, secondo criterio di severità, in: crisi focali senza caduta, tonico-cloniche (generalizzate e focali con evoluzione tonico-clonica bilaterale), con caduta, grappoli.

Nel nostro centro, 91 soggetti adulti (53 maschi, 38 femmine) con epilessia di diversa eziologia (strutturale-47%; genetica-14%), il 45% dei quali con encefalopatia, sono stati trattati con SNV. Abbiamo osservato una riduzione complessiva della frequenza nel 46% dei casi-T1 e nel 63%-T2 (FU medio=95 mesi). Le crisi tonico-cloniche sono scomparse nel 37% dei pazienti a T2 e diminuite in un ulteriore 46%(T1)-51%(T2). I grappoli e le cadute sono diminuiti nel 71%(T1)-69%(T2) e nel 54%(T1)-42%(T2) dei pazienti, rispettivamente. Gli effetti avversi, sebbene comuni (45%), erano per lo più transitori e lievi (raucedine/tosse).

Nella nostra popolazione, la SNV è ben tollerata e migliora il controllo delle crisi, specialmente di quelle potenzialmente lesive: crisi tonico-cloniche, con caduta e grappoli. Sviluppare misure di outcome che includano tipo/severità delle crisi permetterebbe una valutazione di efficacia più accurata rispetto al conteggio delle crisi, che da solo non è rappresentativo della qualità della vita nelle persone con epilessia farmacoresistente.

Bibliografia

1. Toffa, Dènahin Hinnoutondji, Lahoud Touma, Tahir El Mesquine, Alain Bouthillier, and Dang Khoa Nguyen. 2020. "Learnings from 30 Years of Reported Efficacy and Safety of Vagus Nerve Stimulation (VNS) for Epilepsy Treatment: A Critical Review." *Seizure* 83 (December): 104–23. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.09.027>.
2. Martorell-Llobregat C, González-López P, Luna E, Asensio-Asensio M, Jadraque-Rodríguez R, García-March G, Moreno-López P. The role of vagus nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy: Clinical outcomes and impact on quality of life. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022 Jul-Aug;37(6):450-458. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2019.04.002. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31345600.

Utilizzo della stimolazione vagale e della terapia elettroconvulsivante per il trattamento di uno stato epilettico super-refrattario criptogenico: un caso clinico complesso

C. Silvestri¹, M. Trevisan¹, L. Broglio², S. Gazzina², U. Leggio², M. Tentorio², P. Costa², E. De Peri³, F.A. Rasulo³, M.P. Pasolini², A. Padovani^{1,2}

¹ Dipartimento di Continuità di cure e Fragilità, U.O. Neurologia 2, Università di Brescia

² Dipartimento di Continuità di cure e Fragilità, U.O. Neurofisiologia, ASST Spedali Civili di Brescia

³ S.C. Anestesia e Rianimazione ad indirizzo Neuroranimatorio, ASST Spedali Civili di Brescia

Lo Stato Epilettico Super-refrattario criptogenico (C-NORSE) è una grave patologia neurologica a origine indeterminata¹. Si descrive l'approccio terapeutico con due tecniche di neuro modulazione: stimolazione vagale (VNS) e terapia elettro convulsivante (ECT). Descriviamo il caso di una giovane donna che si presenta per C-NORSE. Anamnesi remota muta ad eccezione di dermatite atopica. Al tempo zero la paziente si presentava in coma e, seguivano, crisi epilettiche focali con evoluzione a tonico-cloniche bilaterali, rash eritematoso ed opistotono. A seguito del ricovero in terapia intensiva si eseguiva video-elettroencefalografia prolungata (v-EEG) che documentava uno stato epilettico refrattario (RSE). Le indagini liquorali ed ematiche evidenziavano un quadro infiammatorio-infettivo con normalizzazione a seguito di terapia empirica. Una risonanza magnetica di controllo eseguita a 2 mesi documentava lieve pseudoatrofia. A seguito del fallimento delle linee terapeutiche convenzionali si tentava l'approccio con VNS ed ECT rispettivamente a 113 ed a 140 giorni di distanza dall'esordio di NORSE, con lieve miglioramento clinico e nelle caratteristiche elettroencefalografiche. La paziente è deceduta al 178^o giorno per insufficienza multisistemica. I risultati genetici e biotici post-mortem sono risultati inconcludenti. Il caso che riportiamo mette in evidenza il potenziale ruolo della doppia neuro modulazione (VNS ed ECT) nel trattamento dei NORSE. La letteratura disponibile suggerisce il possibile ruolo benefico della neuro modulazione in questi pazienti. Tale ipotesi necessita di ulteriori conferme, considerando anche l'utilizzo tardivo di tali tecniche nel caso riportato^{2,3}. La condivisione di casi simili è cruciale per valutare l'efficacia di terapie alternative, non farmacologiche, nei pazienti affetti da NORSE.

Bibliografia

1. Wickstrom R et Al. *Epilepsia* 2022; 63(11):2827-39
2. Katzell L et Al. *Front Psychiatry* 2023; 14:1126956
3. Stavropoulos I. et Al. *Front Neurol.* 2023; 14:1195844

Poster

NEUROFISIOLOGIA, NEUROIMMAGINI

Ceroidolipofusinosi giovanile associata a mutazione missense in omozigosi di CLN3, a decorso protratto, con epilessia farmacoresistente e mioclono

L. Canafoglia¹, C. Pastori¹, F. Deleo¹, A. Stabile¹, G. Battaglia¹, R. Di Giacomo¹, G. Didato¹, P. Savoldi², G. Marucci³, D. Rossi Sebastiano¹, F. Invernizzi⁴, B. Garavaglia⁴, M. De Curtis¹,

¹ Unità di Epilessia, Dipartimento di Diagnostica e Tecnologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

² Neuroradiologia, Dipartimento di Diagnostica e Tecnologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

³ Neuropatologia, Dipartimento di Diagnostica e Tecnologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

⁴ Neurofisiopatologia, Dipartimento di Diagnostica e Tecnologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

⁵ Genetica, Dipartimento di Diagnostica e Tecnologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Paziente di 30 anni figlia di genitori consanguinei, con familiarità positiva per retinopatia. A 2,5 anni, occorrenza di convulsioni febbrili. A 6 anni, comparsa di progressivo deficit visivo, associato a retinite pigmentosa. In seguito, si è evidenziato deterioramento cognitivo, lentamente evolutivo. A 18 anni, esordio di epilessia con crisi tonico-cloniche, non completamente responsive alla terapia con ox-carbazepina e levetiracetam, a frequenza non elevata. Una RM dell'encefalo, eseguita a 20 anni, ha evidenziato quadro di diffusa atrofia cerebrale e cerebellare di moderata entità; atrofia dei nervi ottici. A 27 anni, senza apparente causa scatenante, aumento della frequenza critica e comparsa di mioclono prevalentemente in azione. All'EEG si evidenziava lieve rallentamento dell'attività di fondo, anomalie lente ed epilettiformi diffuse con morfologia di punta-onda irregolare. Alla poligrafia, riscontro di mioclono positivo-negativo. Ai potenziali evocati somatosensoriali, riscontro di segni di ipereccitabilità corticale. Una biopsia cutanea profonda ha mostrato accumuli misti, tipici di ceroidolipofusinosi. L'indagine genetica ha evidenziato mutazione in omozigosi del gene CLN3, c.1001G>A (p.Arg334His), già descritta in quadri di ceroidolipofusinosi giovanile¹. Il fenotipo della paziente è apparso meno grave di quello della forma di CLN3 classica, in quanto i deficit neurologici sono rimasti stazionari e di moderata entità per diversi anni, mentre l'epilessia si è manifestata tardivamente². Il mioclono, descritto raramente nella forma di CLN3 classica, ha mostrato caratteristiche simili a quelle osservate in forme di ceroidolipofusinosi ad esordio tardo-infantile e nella malattia di Kufs. La comparsa del mioclono ha orientato le indagini diagnostiche verso forme di epilessia sintomatica di patologie progressive.

Bibliografia

1. Munroe PB, Mitchison HM, O'Rawe AM, Anderson JW, Boustany RM, Lerner TJ, Taschner PE, de Vos N, Breuning MH, Gardiner RM, Mole SE. Spectrum of mutations in the Batten disease gene, CLN3. *Am J Hum Genet.* 1997 Aug;61(2):310-6. doi: 10.1086/514846. PMID: 9311735; PMCID: PMC1715900.
2. Cameron JM, Damiano JA, Grinton B, Carney PW, McKelvie P, Silbert P, Lawn N, Scheffer IE, Oliver KL, Hildebrand MS, Berkovic SF. Recognition and epileptology of protracted CLN3 disease. *Epilepsia.* 2023 Jul;64(7):1833-1841. doi: 10.1111/epi.17616. Epub 2023 Apr 27. PMID: 37039534.

Il ruolo dei biomarcatori di neuroimmagine nel predire l'epilessia correlata ai tumori cerebrali: risultati preliminari

V. Costa¹, P. Mattioli^{1,2}, S. Caneva¹, L. Barletta³, S. Morbelli^{4,5}, I. Donegani⁵, E. Cella⁶, F. Calizzano¹, C. Dellepiane⁷, C. Genova^{7,8}, S. Vecchio⁷, G. Zona^{1,9}, P. Fiaschi^{1,9}, M. Truffelli⁹, F. Gianelli¹⁰, S. Barra¹⁰, C. Satragno¹⁰, M. Pardini^{1,11}, P. Nozza¹², E. Bennicelli⁶, F. Villani², D. Arnaldi^{1,2}

Disease management team on Neurooncology of IRCCS Ospedale Policlinico San Martino

¹ Dipartimento di Neuroscienze (DINOEMI), Università degli Studi di Genova

² Neurofisiopatologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

³ Neuroradiologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

⁴ Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Università degli Studi di Genova

⁵ Medicina Nucleare, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

⁶ Oncologia Medica 2, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

⁷ Clinica di Oncologia Medica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

⁸ Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova

⁹ Neurochirurgia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

¹⁰ Radioterapia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

¹¹ Neurologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

¹² Anatomia Patologica; IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

L'epilessia correlata ai tumori cerebrali (BTRE, brain tumor-related epilepsy) è causa di morbidità nei pazienti con tumore cerebrale. I dati di perfusione in RM encefalo (relativa al parenchima cerebrale sano, rCBV) e [18F] DOPA-PET (in rapporto al valore di uptake dello striato, SUVR) sono di aiuto nella definizione diagnostica dei tumori primitivi cerebrali. In questo studio preliminare è stata esplorata la capacità dei valori di rCBV alla RM e dei SUVR alla [18F] DOPA-PET di predire lo sviluppo di BTRE.

Sono stati arruolati i pazienti con diagnosi di neoplasia cerebrale primitiva tra il 2011 e il 2023, sottoposti all'esordio di malattia a RM encefalo con studio di perfusione e [18F] DOPA-PET.

Sono stati arruolati 49 pazienti (età media 54, range 24-75, 18 femmine), 29 con diagnosi di glioblastoma, 7 di oligodendroglioma, 14 di astrocitoma. Trentaquattro pazienti (età media 53, range 32-74, 13 femmine) hanno sviluppato BTRE. Nei pazienti affetti da oligodendroglioma, la presenza di BTRE è risultata associata a valori più bassi di rCBV alla RM ($p < 0.003$). Nei pazienti affetti da astrocitoma, la presenza di BTRE, in particolare la comparsa di crisi dopo la chirurgia, è risultata associata a valori più alti di SUVR alla [18F] DOPA-PET ($p = 0.039$).

I dati preliminari del presente studio suggeriscono che le neuroimmagini, in particolare l'rCBV alla RM ed i SUVR alla [18F] DOPA-PET, potrebbero avere un ruolo nella previsione dello sviluppo di crisi epilettiche nei pazienti affetti da oligodendroglioma e/o astrocitoma.

Bibliografia

1. Breemen MS van, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol.* 1 maggio 2007;6(5):421-30.
2. N. Rollin; J. Guyotat; N. Streichenberger; J. Honnorat; V.-A. Tran Minh; F. Cotton (2006). Clinical relevance of diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in assessing intra-axial brain tumors., 48(3), 150-159. doi:10.1007/s00234-005-0030-7.
3. Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2007; 48:1468-81.

Anomalie peri-ictali associate a Stato Epilettico, cluster di crisi e singola crisi: uno studio prospettico

R. Cutellè¹, L. Manzo¹, A. Pascarella^{1,2}, O. Marsico¹, S. Gasparini¹, R. Di Iorio¹, M. Pasquale¹, R. Caridi¹, E. Africa², V. Cianci³, G.G. Tripodi³, C.C. Paleologo³, A. Prestandrea², F. Vazzana², A. Mammi², A. Armentano², E. Ferlazzo¹, U. Aguglia^{1,3}

¹ Department of Medical and Surgical Sciences, Magna Graecia University, Catanzaro

² Neuroradiology Unit, Great Metropolitan Hospital, Reggio Calabria

³ Regional Epilepsy Centre, Great Metropolitan Hospital, Reggio Calabria

Le anomalie peri-ictali (PMAs) transitorie alla RM encefalo sono state principalmente descritte nello Stato epilettico (SE) e raramente dopo una singola crisi (SC) o un cluster di crisi (CC)^{1,2}. Le evidenze riguardo l'esatta incidenza e i fattori di rischio sono scarse, soprattutto nei pazienti con SC o CC. Questo studio mira a valutare la prevalenza e le caratteristiche delle PMAs nello SE, CC e SC.

Sono stati consecutivamente arruolati pazienti con SE, CC o SC. I pazienti arruolati hanno eseguito una RM encefalo durante o entro 120 ore dall'evento ictale. Coloro che mostravano PMAs hanno eseguito una RM di follow-up per verificarne la scomparsa.

Sono stati arruolati 76 pazienti (età media: 66±18.4 anni): 30 SE, 22 CS e 24 SS. La RM ha rivelato PMAs in 35/76 (46,1%) pazienti, con una frequenza significativamente maggiore nello SE (19/30, 63,3%) rispetto a CC (10/22, 45,4%) e SC (6/24, 25%; $p=0,019$). Le PMAs sono risultate significativamente più frequenti nei pazienti con storia di epilessia ($p=0,045$) e con SE/crisi sintomatiche acute ($p=0,035$). La scomparsa delle lesioni è stata dimostrata in 15 pazienti (20 persi al follow-up) in un tempo mediano di 18 giorni (IQR: 7-264), senza differenze significative tra i 3 gruppi ($p=0,872$).

Le PMAs non sono esclusive di SE, sebbene si riscontrino più frequentemente rispetto a CC e SC. La frequenza di PMAs nei pazienti con SC e CC riscontrata è maggiore rispetto a quanto evidenziato in letteratura. Non è emersa alcuna relazione tra prevalenza di PMA e durata dello SE.

Bibliografia

1. Giovannini G, Kuchukhidze G, McCoy MR, Meletti S, Trinka E. Neuroimaging alterations related to status epilepticus in an adult population: Definition of MRI findings and clinical-EEG correlation. *Epilepsia*. 2018;59 Suppl 2:120-127. doi: 10.1111/epi.14493.
2. Jabeen SA, Cherukuri P, Mridula R, Harshavardhana KR, Gaddamanugu P, Sarva S, Meena AK, Borgohain R, Jyotsna Rani Y. A prospective study of diffusion weighted magnetic resonance imaging abnormalities in patients with cluster of seizures and status epilepticus. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017; 155:70-74. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.02.013.

Meningoencefalite da anti-GAD65: un pattern inusuale di neuroimaging

E. Della Sala¹, C. Gojani¹, C. Bertolini¹, G. Rossi¹, A. Novara¹, L. Mirandola², S. Morbelli³, M. Zotta³, G. Morana⁴, MC. Vigliani⁵, MG. Caprioli⁶, G. Vaula⁶, P. Cerrato⁶, E. Montalenti⁷, A. Di Liberto⁷

¹ Dipartimento di Neuroscienze "Rita Levi Montalcini", Università degli studi di Torino

² SC Neurologia 2, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino

³ Dipartimento di Medicina Nucleare, AOU Città della salute e della scienza di Torino

⁴ Unità di Neuroradiologia, Dipartimento di Diagnostica per immagini e radiologia interventistica, AOU Città della salute e della scienza di Torino

⁵ SC Neurologia 1U, AOU Città della salute e della scienza di Torino

⁶ SSCVD Stroke Unit, AOU Città della salute e della scienza di Torino

⁷ SC Neurologia 2U, Centro Epilessie, AOU Città della salute e della scienza di Torino

Gli anticorpi anti-GAD65 sono responsabili di uno spettro di malattie neurologiche, tra cui epilessia, encefaliti limbiche, sindrome della persona rigida. Si discute il caso clinico per la peculiarità del quadro neuroradiologico ed elettroencefalografico.

Donna di 75 anni, da 3 mesi episodi sincopali con riscontro di insufficienza mitralica moderato-severa senza aritmie al loop recorder. Accede in PS per stato confusionale seguito da progressivo deterioramento neurologico fino al coma con necessità di intubazione oro-tracheale; alla coronarografia sindrome di Tako-Tsubo. Effettuati TC total-body e tossicologico (negativi), rachicentesi (iperproteinorachia, positività antiGAD65, citologico negativo). Si descrivono: EEG seriati (sofferenza encefalica diffusa con attività delta ritmica intermittente); FDG-PET (ipometabolismo occipitale maggiore a destra); RM encefalo con estesa impregnazione contrastografica lineare, sottotentoriale lungo i solchi cerebellari, sovratentoriale a livello dei lobi occipitali, temporali e frontali, e ai nuclei della base con pattern perivascolare (in diagnosi differenziale con carcinosi o infezioni leptomeningee). Effettuati boli di metilprednisolone e plasmaferesi; dopo recupero di coscienza ed estubazione comparivano crisi focali motorie (effettuata terapia anticrisi con levetiracetam e lacosamide). Dopo dieci giorni si è assistito a completa risoluzione dell'impregnazione contrastografica in RMN, miglioramento dell'attività di fondo all'EEG e contestuale miglioramento clinico.

La meningoencefalite è una rara presentazione di encefalite autoimmune da anticorpi antiGAD65. L'immunoterapia precoce ha permesso la risoluzione dei sintomi e la scomparsa dell'esteso enhancement leptomeningeo. Si confronta il caso con i dati di letteratura, sottolineando l'importanza delle neuroimmagini morfologiche e metaboliche in questo tipo di patologie.

Bibliografia

1. Baizabal-Carvallo JF. The neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Autoimmun.* 2019 Jul; 101:35-47. doi: 10.1016/j.jaut.2019.04.007. Epub 2019 Apr 15. PMID: 31000408.
2. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, González F, Bataller L, Casamitjana R, Ramió-Torrentà L, Graus F. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain.* 2008 Oct;131(Pt 10):2553-63. doi: 10.1093/brain/awn183. Epub 2008 Aug 7. PMID: 18687732.
3. Kuang Z, Baizabal-Carvallo JF, Mofatteh M, Xie S, Pan M, Ye J, Zhou L, Yang S, Wang Z, Chen Y, Li Y. Meningoencephalitis associated with GAD65 autoimmunity. *Front Immunol.* 2023 Mar 9; 14:1120894. doi: 10.3389/fimmu.2023.1120894. PMID: 36969186; PMCID: PMC10035530.

L'equilibrio eccitazione/inibizione è correlato al funzionamento cognitivo e all'espressione genica nell'epilessia del lobo temporale: una valutazione EEG con esponente aperiodico

G. M. Duma¹, S. Cuozzo², L. Wilson², A. Danieli¹, P. Bonanni¹, G. Pellegrino³

¹ IRCCS Eugenio Medea, Unità di Epilessia, Conegliano

² McGill University, Montreal Neurological Institute, Montreal, Canada

³ Western University, Schulich School of Medicine and Dentistry, Epilepsy Program, London, Canada

L'epilessia è caratterizzata da una disregolazione dell'equilibrio eccitazione-inibizione (E/I) la cui valutazione, anche se raramente esguità, può essere importante per la gestione della terapia. Recenti evidenze hanno mostrato che l'esponente della parte aperiodica dello spettro di frequenze del segnale elettromagnetico del cervello, rappresenta una misura potenzialmente semplice ed economica dell'equilibrio E/I del cervello. Abbiamo registrato l'EEG a riposo (128 canali) in 65 pazienti con epilessia del lobo temporale (ELT) e 35 controlli. Abbiamo estratto l'esponente esponente aperiodico dello spettro di potenza dell'attività della sorgente corticale. Il valore dell'esponente è stato confrontato tra ELT e controlli. Abbiamo correlato l'esponente con le variabili cliniche (età di insorgenza, durata dell'epilessia e neuropsicologia) e l'espressione corticale di una serie di geni correlati all'epilessia provenienti dallo Human Allen Brain Atlas. I pazienti con ELT hanno mostrato un esponente maggiore, corrispondente a un equilibrio E/I diretto all'inibizione, nelle regioni fronto-temporali bilaterali. Ad un esponente maggiore nella corteccia entorinale sinistra e prefrontale dorsolaterale bilaterale corrispondeva una minore prestazione della memoria verbale a breve termine. Abbiamo osservato, esclusivamente nei pazienti con TLE, una correlazione significativa tra l'esponente e l'espressione corticale di geni regolatori dei recettori GABA e canali del potassio. Questi risultati suggeriscono che l'esponente aperiodico può fornire informazioni non invasive sull'equilibrio E/I nei pazienti con epilessia, con significato funzionale, essendo sensibile all'andamento neuropsicologico. Le correlazioni con l'espressione genica riflettono potenzialmente modelli di espressione dei geni di rischio per i pazienti. Queste firme funzionali-trascrittomiche potrebbero guidare la diagnosi o approcci terapeutici personalizzati.

Alterazioni di neuroimaging avanzato nell'epilessia mioclonica giovanile con tremore posturale

A. Giugno¹, M. C. Bonacci², M. E. Caligiuri², I. Martino¹, M. Sturniolo¹, A. Mazzù¹, I. Sammarra¹, F. Fortunato¹, A. Gambardella¹

¹ *Cattedra ed U.O. di Neurologia, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università "Magna Graecia Catanzaro"*

² *Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli studi "Magna Graecia" Catanzaro*

Nell'Epilessia Mioclonica Giovanile (JME), il tremore posturale riflette un'ipereccitabilità corticale¹⁻². Obiettivo è identificare differenze di neuroimaging nei soggetti con (JME+tremore) e senza tremore (JME). Tra gennaio 2021-febbraio 2024, diciotto pazienti (età media: 28.57±11.49 anni, 9 JME+tremore/9 JME), effettuano consecutivamente potenziali evocati somato-sensoriali (SEPs) e RM-3T con cortical thickness (CT), surface area (SA), mean curve (MC), volumi sottocorticali in T1. Si effettua 1) confronto tra intera coorte e controlli sani (età media: 31.2±5.62 anni); 2) confronto JME+tremore/JME; 3) correlazione SEPs/neuroimaging. 1) CT: spessore corticale aumentato di pars opercularis (p=0.030) e triangularis (p=0.034), solco precentrale (p=0.012), circonvoluzione frontale media caudale (p=0.011) a sinistra, giro cingolato (p=0.011), corteccia laterale orbitofrontale (p=0.04) a destra; giro sopramarginale (sinistra, p=0.001; destra p=0.022), frontale superiore (p=0.037), temporale medio (p=0.04), parietale inferiore (sinistra, p=0.002; destra p=0.006), occipitale laterale (p=0.037) bilateralmente; -MC: differenze significative nel giro cingolato (sinistro, p=0.011; destro, p=0.04), corteccia paraippocampale (sinistra, p=0.042; destra p=0.016), solco precentrale (p=0.02), giro cingolato anteriore (p=0.02) polo temporale (p=0.017) destri. Caudato sinistro (p=0.022) e corpo calloso (p=0.006) presentano volume ridotto. 2) Il gruppo JME+tremore presenta differenze significative: -CT ridotta nel giro cingolato rostrale destro (p=0.013), pars triangularis (p=0.028), cuneo (p=0.040) sinistri; -SA: giro post-centrale sinistro (p=0.040); -MC: circonvoluzione temporale trasversa e pars triangularis (sinistra, p=0.04, p=0.028); - volume ridotto nel globo pallido (sinistra, p=0.041). 3) Correlazioni spessore corticale/SEPs: inverse cuneo/latenza P22 (p=0.018), pars triangularis/latenza N20 (p=0.037); diretta cuneo/ampiezza N20-P22 (p=0.036). La maggiore compromissione del circuito cortico-pallidale potrebbe costituire il correlato fisiopatologico del tremore nella JME.

Bibliografia

1. Aydin-Özemer Z, Matur Z, Baykan B, et al. Analysis of the tremor in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res.* 2016; 128:140-148.
2. Salas-Puig J, Tuñón A, Diaz M, Lahoz CH. Somatosensory evoked potentials in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 1992;33(3):527-530.

Valutazione delle funzioni cognitive in pazienti con epilessia: qEEG e test neuropsicologici a confronto

S. M. Lima, E. Lo Mauro, L. Vassallo, F. Brighina, M. Gangitano

Università degli Studi di Palermo, dipartimento di Biomedina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata, Palermo

Deficit cognitivi sono frequentemente osservati nei pazienti con epilessia (1). Numerosi studi hanno dimostrato questo per mezzo di test neuropsicologici, quali ad esempio il MMSE, FAB, Trial Making Test e Stroop Test. Scopo di questo studio consiste nel valutare la concordanza tra risultati dei test neuropsicologici e la contestuale attività elettroencefalografica mediante l'analisi quantitativa. Sono stati valutati pazienti a cui viene prescritta la terapia antiepilettica in un periodo di osservazione predefinito.

Abbiamo registrato tre EEG seriati in venti pazienti: giorno To (inizio terapia), T1 (controllo a due mesi) e T2 (controllo a sei mesi). Sono stati valutati i tracciati di base ed eseguita l'analisi quantitativa mediante "EEGLAB". Sono state calcolate le mappe spettrali (alle frequenze 4, 6, 10 e 12Hz). Infine è stato effettuato uno studio di confronto tra le mappe spettrali ai tempi To, T1 e T2 e poste a confronto statistico mediante t-test, avente come fattore il tempo di somministrazione del farmaco. Contestualmente, al To, T1 e T2 sono stati somministrati test neuropsicologici quali MMSE, FAB, Trial Making Test e Stroop Test utilizzati come cofattori nell'analisi quantitativa.

Abbiamo riscontrato una modificazione delle mappe spettrali in maniera coerente con la variazione dei punteggi ai test neuropsicologici, evidenziando variazione della frequenza alfa nelle derivazioni medio-posteriori e delle frequenze theta-delta nelle derivazioni fronto-temporali in relazione al cambiamento dei punteggi ai test neuropsicologici.

La qEEG si è mostrato uno strumento efficace e di semplice esecuzione per quantificare le abilità cognitive dei pazienti epilettici in funzione dell'assunzione della terapia.

Bibliografia

1. Mula, M., Trimble, M.R. *Effetti Avversi Cognitivi Indotti Da Farmaci Antiepilettici. Farmaci del SNC* 23, 121–137 (2009). <https://doi.org/10.2165/00023210-200923020-00003>.

Valutazione clinica e analisi quantitativa dell'EEG in pazienti affetti da epilessia in terapia con Brivaracetam

E. Lo Mauro, S. M. Lima, L. Vassallo, F. Brighina, M. Gangitano

Università di Palermo, Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica avanzata, Palermo

Brivaracetam è un ligando della proteina 2A della vescicola sinaptica (SV2A) indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in pazienti adulti ed adolescenti a partire dai 16 anni di età con epilessia (1) (2). Il razionale dello studio è stato valutare gli effetti clinici e i cambiamenti delle mappe spettrali dopo un anno dall'inizio della terapia. Materiale e Abbiamo incluso 13 pazienti seguiti presso il nostro centro affetti da epilessia con crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria a cui è stata prescritta terapia aggiuntiva con Brivaracetam. Abbiamo effettuato una visita neurologica e una registrazione elettroencefalografica prima dell'inizio della terapia (T0) e ad un anno dall'inizio della terapia (T1). Abbiamo valutato la differenza tra la frequenza delle crisi, e l'insorgenza di eventuali effetti collaterali. È stata eseguita l'analisi quantitativa dei tracciati elettroencefalografici tramite "EEGLAB" su MATLAB comparando le mappe spettrali a T0 e a T1. Dei 13 pazienti in studio ad un anno dall'inizio della terapia la frequenza delle crisi epilettiche si è ridotta $\geq 50\%$ nel 69,2% dei soggetti, e $< 50\%$ nel 30,8% dei pazienti. Analizzando le mappe spettrali tra T0 e T1 abbiamo riscontrato una variazione dell'attività corticale. Brivaracetam è risultato efficace nel ridurre il numero delle crisi nei pazienti oggetto di studio. La variazione delle mappe spettrali dimostra che Brivaracetam ha un ruolo nella modifica dell'attività corticale.

Bibliografia

1. Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, Sperling MR, Johnson ME, Lu S. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2014 Jan;55(1):57-66. doi: 10.1111/epi.12433. Epub 2013 Nov 8. PMID: 24446953. Riferimenti
2. Bresnahan R, Panebianco M, Marson AG. Brivaracetam add-on therapy for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Mar 14;3(3):CD011501. doi: 10.1002/14651858.CD011501.pub3. PMID: 35285519; PMCID: PMC8919456.

Spasmi infantili e calcificazioni intracraniche precoci: un raro caso di sclerosi tuberosa

L. Patti^{1,2}, M. Quartana^{1,2}, V. Savarino^{1,2}, N. Vaccaro^{1,2}, Y. Gazzitano^{1,2}, V. Manco^{1,2}, R. Pitino², D. Buffa², M. Capizzi², G. Santangelo²

¹ Department of Sciences for Health Promotion and Mother and Child Care "G. D'Alessandro", University of Palermo

² Presidio Ospedaliero ARNAS Civico Di Cristina Benfratelli, Department of Neuropsychiatry of Child and Adolescence, Palermo

La sclerosi tuberosa (TS) è una facomatosi autosomica-dominante caratterizzata da tumori benigni dell'ectoderma embrionale spesso correlati a epilessia e disturbi neurologici. Presentiamo il caso di un bambino di 15 mesi con spasmi assiali in flessione e calcificazioni intracraniche alla TC encefalo. L'anamnesi escludeva familiarità per patologie NPI, criticità nel periodo pre e post-natale e disturbi dello sviluppo psicomotorio. Riferiti analoghi episodi critici a 8 mesi. Durante il ricovero venivano inoltre eseguiti EEG, neuroimaging, consulenze specialistiche, esami ematochimici con studio del metabolismo del calcio e sierologia per infezioni connatali, quest'ultime due senza reperti significativi.

L'EEG evidenziava punte-onda lente in centro anteriore destra. La TC encefalo mostrava calcificazioni nei ventricoli laterali, nell'ippocampo e nella sede frontale destra meritevoli di approfondimento. La RM rilevava dunque noduli subependimali calcifici e iperintensità cortico-sottocorticale, suggestivi in prima ipotesi per un quadro di TS. Veniva pertanto condotta l'analisi genetica che identificava una variante de novo nel gene TSC2, confermando la diagnosi.

Questo caso mostra la precoce presenza delle calcificazioni dei tubercoli subcorticali e dei noduli subependimali che è rara nella prima infanzia e molto frequente con l'aumentare dell'età. L'approccio multidisciplinare, con neuroimaging ed analisi genetica, gioca un ruolo cruciale nella gestione accurata dei pazienti affetti da TS, migliorando le prospettive cliniche e terapeutiche. Si evidenzia quindi l'importanza di considerare la sclerosi tuberosa nella diagnosi differenziale di calcificazioni cerebrali precoci in neonati con epilessia, anche in assenza delle caratteristiche tipiche d'esordio della patologia (es. rabdomiomi cardiaci, macule ipomelanotiche).

Bibliografia

1. Kreshnike Dedushi, Fjolla Hyseni, Juna Musa, Kristi Salicaj, Valon Vokshi, Ali Guy, Atiq Bhatti, Muhammad Tahir, Jeton Shatri, Bardha Dervishi, Krenare Shabani, Mentor Shatri, The importance of imaging in tuberous sclerosis complex (tsc) in children: Two cases, *Radiology Case Reports*, Volume 17, Issue 2, 2022, Pages 399-403, ISSN 1930-0433.
2. Saade C, Najem E, Asmar K, Salman R, El Achkar B, Naffaa L. Intracranial calcifications on CT: an updated review. *J Radiol Case Rep*. 2019 Aug 31;13(8):1-18.
3. Davis PE, Filip-Dhima R, Sideridis G, Peters JM, Au KS, Northrup H, Bebin EM, Wu JY, Krueger D, Sahin M; Tuberous Sclerosis Complex Autism Center of Excellence Research Network. Presentation and Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in Infants. *Pediatrics*. 2017 Dec;140(6):e20164040.

Alterazioni elettroencefalografiche in pazienti affetti da ICANS dopo terapia con cellule CAR-T: studio pilota

D. Polo^{1,2}, G. Zarantonello², A. Peretti^{1,2}, A. Bolzan^{1,2}, M. Wieczorek³, M. Riva³, L. Zuliani², M.C. Tisi³, F. Ranzato^{1,2}

¹ Centro riconosciuto di riferimento regionale per la diagnosi e il trattamento delle epilessie dell'adulto, AULSS8, Ospedale San Bortolo di Vicenza

² UOC Neurologia, AULSS8, Ospedale San Bortolo di Vicenza

³ UOC Ematologia e terapia cellulare, AULSS8, Ospedale San Bortolo di Vicenza

La sindrome da neurotossicità associata a cellule immunitarie effettrici (ICANS) è una complicanza potenzialmente fatale della terapia con CAR-T in pazienti onco-ematologici. Le manifestazioni cliniche variano da tremori o disgrafia isolata a crisi epilettiche o alterazione della coscienza fino al coma.¹

In questo studio pilota presentiamo le alterazioni elettroencefalografiche rilevate in corso di ICANS.

È stato eseguito uno studio osservazionale retrospettivo analizzando gli EEG dei pazienti trattati con CAR-T e affetti da ICANS dal 2020 al 31/12/2023 presso l'Ospedale San Bortolo di Vicenza.

Nove pazienti su 50 hanno sviluppato ICANS (18%), 6 dei quali avevano eseguito un EEG in fase acuta (4 avevano eseguito un EEG basale regolare). Due pazienti affetti da ICANS di grado 1 con tremore e disgrafia presentavano sequenze di onde theta, irregolari e diffuse. In 3 pazienti con alterazione dello stato di coscienza da lieve a moderata (2 con ICANS di grado 1 e 1 con grado 2) l'EEG documentava un lieve rallentamento del ritmo di fondo e la presenza di onde delta, alcune a morfologia trifasica, prevalenti sulle derivazioni anteriori. Un paziente con ICANS di grado 3 presentava crisi elettriche prima della manifestazione di crisi tonico-cloniche bilaterali.

2/5 dei pazienti ICANS che avevano eseguito una RM encefalo mostravano un'impregnazione postcontrastografica delle pachimeningi in concomitante alterazione della coscienza.

Tutti i pazienti ICANS presentavano alterazioni elettroencefalografiche con un pattern che correlava con la gravità clinica. L'EEG si propone come strumento utile per una precoce diagnosi di ICANS, potenzialmente più sensibile della RM encefalica.

Bibliografia

1. Neill L, Rees J, Roddie C. Neurotoxicity-CAR T-cell therapy: what the neurologist needs to know. *Pract Neurol*. 2020

Il Neuroimaging come predittore di SUDEP: cosa è noto e cosa deve essere scoperto? Una review sistematica con single-data patient analysis

P. Quintieri^{1,2}, F. Dono^{1,2}, G. Evangelista^{1,2}, S. Consoli^{1,2}, S. De Angelis^{1,2}, C. Corniello^{1,2}, D. Liviello^{1,2}, S. Cipollone^{1,2}, M. Dasara^{1,2}, S. Pollutri^{1,2}, R. Agosto^{1,2}, F. Anzellotti^{1,2}, S. L. SENSI Sensi^{1,2,3}

¹ Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Science, University "G. D'Annunzio" of Chieti-Pescara

² Behavioral Neurology and Molecular Neurology Units, Center for Advanced Studies and Technology - CAST-, University G. d'Annunzio of Chieti-Pescara

³ Institute for Mind Impairments and Neurological Disorders - iMIND, University of California - Irvine

La morte improvvisa inaspettata in epilessia (SUDEP) è la causa di morte più comune nei pazienti con epilessia farmacoresistente. Differenti fattori di rischio per SUDEP sono stati proposti, inclusi il sesso maschile e la frequenza delle crisi tonico-cloniche. Ad oggi, non sono stati descritti chiari biomarcatori di neuroimaging volti ad identificare pazienti a rischio di SUDEP.

Mediante criteri PRIMA, abbiamo effettuato una revisione sistematica della letteratura volta ad identificare le principali modificazioni morfologiche, funzionali e metaboliche nei pazienti morti per SUDEP. I dati in riferimento agli esami di imaging di risonanza magnetica strutturale (MRI), funzionale (fMRI), tomografia a emissione di positroni (PET) e tomoscintigrafia (SPECT) cerebrale sono stati analizzati confrontando i casi SUDEP con pazienti con epilessia farmacoresistente (gruppo non-SUDEP).

12 pubblicazioni per un totale di 62 casi di SUDEP (età media $31,5 \pm 7,7$) e 469 controlli non-SUDEP matchati per sesso, età e durata di malattia sono stati inclusi. Nei pazienti SUDEP, i dati di MRI indicano differenze nei volumi delle cortecce ippocampale e cerebellare. Inoltre, nei pazienti SUDEP l'imaging funzionale ha rivelato alterazioni in termini di modulazione di connettività tra talamo e tronco encefalo, i cui metabolismo e perfusione si discostano dai valori ottenuti mediante scansioni PET e SPECT nei pazienti non-SUDEP.

I dati in letteratura mostrano come i pazienti morti per SUDEP presentano delle specifiche modificazioni in termini strutturale, funzionale e metabolico negli studi di neuroimaging. Il ruolo predittivo di tali reperti, tuttavia, deve essere oggetto di ulteriori e approfondite indagini.

Biomarcatori di Neurodegenerazione e di Neuroimaging in pazienti con Epilessia del Lobo Temporale ad Esordio Tardivo: quali differenze rispetto a pazienti con Mild Cognitive Impairment?

A. E. Vaudano^{1,2*}, A. Ballerini^{1*}, N. Biagioli^{1,2}, C. Carbone¹, R. Bedin¹, A. Chiari², M. Tondelli¹, M. Malagoli³, S. Scolastico^{1,2}, G. Giovannini², M. Pugnaghi², N. Orlandi^{1,2}, G. Zamboni^{1,2*}, S. Meletti^{1,2*}

¹ Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio-Emilia, Modena Italia.

² Unità di Neurologia, OCB, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Modena.

³ Unità di Neuroradiologia, OCB, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena.

*uguale contributo

Studi clinici e di neuroimaging^{1,2} suggeriscono l'esistenza di un legame, talora causale, tra le epilessie temporali ad insorgenza tardiva ed eziologia sconosciuta (LO-TLE) e quadri precoci di demenza di Alzheimer. In questo studio, ci prefiggiamo di caratterizzare i pattern biologici e di atrofia cortico-sottocorticale nei LO-TLE rispetto a pazienti con lieve compromissione cognitiva (MCI).

Abbiamo reclutato prospetticamente LO-TLE secondo i seguenti criteri di inclusione: (i) prima crisi >50 anni; (ii) RMN encefalo con protocollo HARNES; (iii) biomarcatori liquorali di AD (A β 1-42, A β 1-42/A β 1-40, tTAU, pTAU181); (iv) punteggio al Mini-Mental State Examination (MMSE) >26. I dati di imaging e biomarcatori sono stati confrontati con un gruppo di controlli sani (CRT) e un gruppo di MCI.

20 LO-TLE pazienti (età media 63.10, 11 F, durata media di malattia 1.80 anni) sono stati reclutati. Le analisi morfometriche non hanno mostrato differenze significative nelle misure di spessore corticale e volume sottocorticale nei LO-TLE rispetto ai CRT. Una diffusa atrofia corticale e sottocorticale è emersa nei pazienti MCI rispetto ai LO-TLE e CRT. Il dosaggio dei biomarcatori liquorali è risultato normale nei LO-TLE e significativamente diverso dagli MCI.

LO-TLE con livelli liquorali normali di A β e TAU hanno pattern morfometrici non significativamente diversi dai CRT ma diversi dai MCI. I risultati confermano l'esistenza di sottotipi fenotipici diversi di LO-TLE³ e suggeriscono che le analisi morfometriche avanzate e il dosaggio dei biomarcatori liquorali rivestono un ruolo significativo ai fini di un corretto inquadramento diagnostico e prognostico.

Bibliografia

1. Costa C, Romoli M, Liguori C, Farotti L, Eusebi P, Bedetti C, et al. Alzheimer's disease and late-onset epilepsy of unknown origin: two faces of beta amyloid pathology. *Neurobiol Aging*. 2019 Jan 1; 73:61-7. .
2. Kaestner E, Reyes A, Chen A, Rao J, Macari AC, Choi JY, et al. Atrophy and cognitive profiles in older adults with temporal lobe epilepsy are similar to mild cognitive impairment. *Brain*. 2021 Feb 12;144(1):236-50.
3. Hickman LB, Stern JM, Silverman DHS, Salamon N, Vossel K. Clinical, imaging, and biomarker evidence of amyloid- and tau-related neurodegeneration in late-onset epilepsy of unknown etiology. Vol. 14, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media SA; 2023.